Le livre de l'interne

Stéphane Belaïch
Béatrice Crickx

Dermatologie et infections sexuellement transmissibles

3e édition

Médecine Sciences Publications
Lavoisier

LE LIVRE DE L'INTERNE

DERMATOLOGIE

ET INFECTIONS SEXUELLEMENT

TRANSMISSIBLES

Chez le même éditeur

Dans la collection « Le livre de l'interne »

Hématologie, par B. Varet
Gériatrie, par F. Puisieux
Neurologie, par C. Tranchant et J.-P. Azulay
Psychiatrie, par J.-P. Olié, Th. Gallarda et E. Duaux
Obstétrique, par P. Hohlfeld et F. Marty
ORL, par P. Bonfils
Les urgences, par P. Hausfater
Médecine interne, par L. Guillevin
Anesthésiologie, par F. Bonnet et N. Lembert
Médecine de la douleur et médecine palliative, par S. Rostaing-Rigattieri et F. Bonnet
Pédiatrie, par B. Chevallier, J.-B. Armengaud et E. Mahé
Endocrinologie et maladies métaboliques, par J. Lubetzki, Ph. Chanson et P.-J. Guillausseau
Orthopédie, par R. Nizard
Traumatologie, par R. Nizard
Cardiologie, par A. Castaigne et M. Scherrer-Crosbie
Pathologie infectieuse, par P. Yeni
Rhumatologie, par D. Bontoux
Gastro-entérologie, par J.-C. Rambaud et Y. Bouhnik
Pneumologie, par S. Salmeron, P. Duroux et D. Valeyre
L'hôpital au quotidien, par I. Durant-Zaleski et C. Grenier-Sennelier

Dans d'autres collections

Atlas en couleur de dermatologie clinique, par K. Wolff, R.A. Johnson, et D. Suurmond
Thérapeutique dermatologique, par L. Dubertret, S. Aractingi, C. Bodemer, B. Cribier, H. Bachelez, O. Chosidow, et P. Joly
Petite encyclopédie médicale Hamburger, par M. Leporrier
Traité de médecine, par P. Godeau, S. Herson et J.-C. Piette
Principes de médecine interne Harrison, par E. Braunwald, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo et J.L. Jameson
Guide du bon usage du médicament, par G. Bouvenot et C. Caulin
Dictionnaire français-anglais/anglais-français des termes médicaux et biologiques, et des médicaments, par G.S. Hill
Guide de conversation médicale, français-anglais-allemand, par C. Coudé, X.-F. Coudé et K. Kassmann

LE LIVRE DE L'INTERNE

Stéphane BELAÏCH
Béatrice CRICKX

DERMATOLOGIE ET INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES

3e édition

Médecine Sciences
Publications
http://www.editions.lavoisier.fr

Direction éditoriale : Emmanuel Leclerc
Édition : Céline Poiteaux
Fabrication : Estelle Perez
Composition : Patrick Leleux PAO, Fleury-sur-Orne (14)
Impression : L.E.G.O. SpA, Lavis (Italie)

ISBN : 978-2-257-20474-5

Liste des collaborateurs

Ouvrage sous la direction de :

BELAÏCH Stéphane, Professeur Émérite des Universités, Médecin Honoraire des Hôpitaux de Paris, Université Paris-Diderot.

CRICKX Béatrice, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Chef du service de dermatologie et vénérologie, Hôpitaux universitaires Paris Nord-Val-de-Seine, Site Bichat-Claude Bernard, Paris, et Université Paris-Diderot.

BOUSCARAT Fabrice, Praticien hospitalier, Service de dermatologie et vénérologie, Hôpitaux universitaires Paris Nord-Val-de-Seine, Site Bichat-Claude Bernard, Paris.

DEHEN Laure, Ancien chef de clinique-assistant, Service de dermatologie et vénérologie, Attaché des hôpitaux, Hôpitaux universitaires Paris Nord-Val-de-Seine, Site Bichat-Claude Bernard, Paris.

DESCAMPS Vincent, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de dermatologie et vénérologie, Hôpitaux universitaires Paris Nord-Val-de-Seine, Site Bichat-Claude Bernard, Paris, et Université Paris-Diderot.

DI LUCCA-CHRISMENT J., Ancien chef de clinique-assistant, Attaché des hôpitaux, Service de dermatologie et vénérologie, Hôpitaux universitaires Paris Nord-Val-de-Seine, Site Bichat-Claude Bernard, Paris.

GOETTMANN Sophie, Ancien chef de clinique-assistant, Service de dermatologie et vénérologie, Attaché des hôpitaux, Hôpitaux universitaires Paris Nord-Val-de-Seine, Site Bichat-Claude Bernard, Paris.

GROSSIN Maggy, Maître de conférences des Universités, Chef de service d'anatomie pathologique, Hôpitaux universitaires Paris Nord-Val-de-Seine, Site Louis-Mourier, Colombes, et Université Paris-Diderot.

LE BOZEC Patrick, Praticien hospitalier, Unité de dermatologie et vénérologie, Hôpitaux universitaires Paris Nord-Val-de-Seine, Site Beaujon, Clichy.

LECERF Véronique, Ancien chef de clinique-assistant, Service de dermatologie et vénérologie, Attaché des hôpitaux, Hôpitaux universitaires Paris Nord-Val-de-Seine, Site Bichat-Claude Bernard, Paris.

MARCK Yves, Ancien chef de clinique-assistant, Dermato-allergologue, Hôpitaux universitaires Paris Nord-Val-de-Seine, Site Bichat-Claude Bernard, Paris.

MAUBEC Ève, Praticien hospitalier, Hôpitaux universitaires Paris Nord-Val-de-Seine, Site Bichat-Claude Bernard, Paris.

MAZER Jean-Michel, Dermatologue, Hôpitaux universitaires Paris Nord-Val-de-Seine, Site Bichat-Claude Bernard, Paris.

PICARD-DAHAN Catherine, Praticien hospitalier, Service de dermatologie et vénérologie, Hôpitaux universitaires Paris Nord-Val-de-Seine, Site Bichat-Claude Bernard, Paris.

SIGAL-GRINBERG Michèle, Praticien hospitalier, Chef du service de dermatologie et vénérologie, Centre hospitalier d'Argenteuil

Remerciements

La rédaction du manuscrit n'aurait pu être réalisée sans l'aide précieuse de Mesdames Brigitte BARBILLAT et Chantal DUBOIS.

Sommaire

GRANDES MALADIES DERMATOLOGIQUES

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES COURANTS EN DERMATOLOGIE

THÉRAPEUTIQUE DERMATOLOGIQUE

Avant-propos des première et deuxième éditions

La dermatologie est une spécialité où l'examen clinique reste une étape fondamentale dans l'établissement d'un diagnostic, en sachant que souvent, le symptôme cutané est le premier à permettre la découverte d'une maladie systémique.

Ces notions expliquent la part très importante accordée à la clinique dans un ouvrage avant tout pratique, destiné essentiellement aux internes mais également à tous les médecins qui s'intéressent à la dermatologie.

La première partie de ce livre est consacrée à la conduite à tenir devant les symptômes dermatologiques les plus courants. Dans chacun des chapitres qui traitent de ce sujet sont étudiées les notions qui permettent d'affirmer un diagnostic et de choisir les thérapeutiques qui en découlent.

Dans la seconde partie sont développées les principales dermatoses que le médecin pourrait être amené à observer dans sa pratique quotidienne.

Avec l'apparition de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, les infections sexuellement transmissibles sont revenues au premier plan de l'activité médicale. Elles figurent en bonne place, à la suite des maladies cutanées, dans un ouvrage qui traite d'une spécialité de tout temps associée à la vénéréologie.

Si la clinique est importante, il ne faudrait pas pour autant penser que la dermatologie est demeurée au stade morphologique, alors que depuis ces dernières années il s'agit certainement d'une des spécialités qui a le plus bénéficié des progrès de la recherche médicale, en particulier des explorations qui permettent une meilleure compréhension de la physiopathologie des maladies.

Ainsi, la biopsie cutanée, largement étudiée dans ce livre, permet aujourd'hui de réaliser aussi bien des techniques de routine telles que les immunomarquages, que des explorations complexes telles que l'immuno-électronique utilisée en recherche. Les tests cutanés développés dans cette deuxième édition, ainsi que le choc anaphylactique, montrent l'important de l'allergologie en matière cutanée.

La dernière partie est consacrée aux principales thérapeutiques employées en dermatologie : les différentes classes de médicaments

administrés par voie générale et locale ou des techniques très spécialisées telles que la PUVAthérapie ou les lasers.

Pour terminer, je voudrais souligner que ce livre est le fruit du travail d'une équipe dont chacun des membres a apporté son expérience personnelle de la pratique de la dermatologie, mais dont l'habitude de travailler en groupe a permis d'obtenir un ouvrage homogène.

Stéphane BELAÏCH

Avant-propos de la troisième édition

Cette troisième édition a pour objectif l'actualisation de certains tableaux cliniques (nouvelles toxidermies ou manifestations cutanées sous traitement antirétroviral, par exemple) et les modifications des stratégies thérapeutiques, notamment pour le psoriasis et le mélanome avec l'avènement des biothérapies et des thérapies ciblées.

De plus, tous les chapitres de la deuxième édition ont été attentivement relus et mis à jour en fonction des recommandations de bonnes pratiques et des modifications de la pharmacopée.

L'examen clinique reste souverain en dermatologie et il faut saluer l'apport de l'iconographie dans cette nouvelle édition.

Béatrice CRICKX

CONDUITES PRATIQUES

Chapitre 1

Conduite à tenir devant une éruption maculo-papuleuse

B. Crickx et V. Descamps

Les éruptions maculo-papuleuses sont des situations cliniques fréquentes dont la difficulté de diagnostic est liée, d'une part, à la similitude clinique et histologique de ces éruptions quelle qu'en soit la cause et, d'autre part, à la présence chez un même malade de plusieurs facteurs étiologiques possibles.

Les causes d'éruption maculo-papuleuse sont en effet nombreuses, dominées par les infections virales, les toxidermies et les éruptions toxiniques (Tableau 1-I).

De très nombreux virus peuvent être à l'origine d'éruptions maculo-papuleuses.

À côté des fièvres éruptives de l'enfant, il faut penser à la responsabilité :

– des entérovirus (65 % des éruptions chez l'enfant) ;

– des herpèsvirus (une éruption s'observe dans 3 à 20 % des primo-infections à Epstein-Barr, et 10 à 40 % des primo-infections à cytomégalovirus, mais l'incidence passe à près de 100 % après prise d'ampicilline) ;

– de l'*Human Herpes Virus hominis virus* 6 (HHV 6) responsable du tableau de l'exanthème subit ;

– du parvovirus B 19 responsable du mégalérythème épidémique ;

– du VIH dont la primo-infection s'accompagne dans 30 % des cas d'une éruption.

Cette liste n'étant pas exhaustive, *voir* Tableau 1-I.

Tableau 1-I **Étiologies infectieuses des éruptions maculo-papuleuses.**

Causes virales
Picornavirus – entérovirus : échovirus, cocksakie A et B – hépatite A Paramyxovirus : rougeole Togavirus : rubéole VIH : primo-infection Virus respiratoire syncitial Herpèsvirus : EBV, CMV, HHV 6 (exanthème subit) Parvovirus B 19 : mégalérythème épidémique Hépatite B : syndrome de Gianotti-Crosti Adénovirus
Causes bactériennes
Scarlatine streptococcique (toxine érythrogène) Scarlatine staphylococcique Syndrome de choc staphylococcique Rickettsiose : fièvre boutonneuse méditerranéenne Éruption dans le cadre de septicémie, méningococcémie, gonococcie, Endocardite
Cause parasitaire
Toxoplasmose
Spirochètes
Syphilis II
Causes infectieuses mais d'agent non démontré
Maladie de Kawasaki Pityriasis rosé de Gibert

Lorsque l'érythème apparaît sous une forme éruptive, il est dénommé exanthème ; s'il touche les muqueuses, il est dénommé énanthème. Il est exclu de ce chapitre l'urticaire qui est certes une éruption maculo-papuleuse, mais d'évolution fugace (*voir* Chapitre 22), ainsi que l'érythrodermie qui est une éruption érythémato-squameuse diffuse (*voir* Chapitre 16), syndrome bien différent sémiologiquement des érythèmes, quant à ses causes. Sont également exclus de ce chapitre les érythèmes vasomoteurs du visage ou l'érythème pudique fugace au déshabillage.

Une éruption maculo-papuleuse est la présentation sémiologique la plus fréquente des toxidermies. Les médicaments, le plus souvent des antibiotiques, sont parfois prescrits pour une symptomatologie infectieuse ce qui aboutit à la coexistence chez un même sujet de deux

causes possibles (infection virale et toxidermie). Il faut donc systématiquement rechercher l'imputabilité de tous les médicaments pris par le malade au moment de l'éruption (*voir* Chapitre 27), les médicaments les plus suspects étant ceux qui ont été introduits 1 à 3 semaines avant l'apparition des signes cutanés (Tableau 1-II).

Des éruptions scarlatiniformes peuvent être induites par des toxines bactériennes : scarlatines streptococciques ou staphylococciques observées surtout chez l'enfant ; syndrome de choc staphylococcique secondaire à une toxine staphylococcique (TSST 1) libérée à partir d'un foyer génital féminin en règle ; angines à *Corynebacterium hemolyticum*.

Le tableau 1-I collige les autres causes d'origine bactérienne, ainsi que des éruptions maculo-papuleuses d'origine très probablement infectieuse, mais dont l'agent n'est pas encore démontré. Il faut encore ajouter à cette liste les éruptions maculo-papuleuses qui surviennent dans un contexte particulier et qui peuvent être rapportées à une maladie générale : maladie de Still, lupus érythémateux.

La prise en charge d'une éruption maculo-papuleuse se fait en deux étapes :

– recherche des éléments cliniques d'orientation du diagnostic ;

– puis arbre décisionnel, en fonction d'une éventuelle corrélation clinico-étiologique et d'éléments de gravité.

Tableau 1-II **Médicaments à risque élevé (> 3 %) de toxidermies maculo-papuleuses.**

Antibiotiques
β-lactamines (ampicilline, amoxicilline) Rifampicine
Sulfamides
Sulfadiazine Sulfaméthoxazole-triméthoprime
Produits de contraste iodés
Anticonvulsivants
Phénytoïne Carbamazépine
Allopurinol
Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ÉLÉMENTS CLINIQUES D'ORIENTATION DU DIAGNOSTIC

Données de l'interrogatoire

• Notion d'âge : chez l'enfant, ce sont les éruptions d'origine infectieuse qui sont largement prédominantes, alors que chez l'adulte les toxidermies sont une étiologie de plus en plus fréquente.

• Notion de contage.

• Séjour récent dans un pays étranger (permettra d'évoquer en fonction des destinations des étiologies telles que la dengue, la fièvre jaune, le Chikungunya...).

• Conduite sexuelle à risque (syphilis secondaire, primo-infection VIH).

• Grossesse (devant faire rechercher des infections à risque d'embryofœtopathie).

• Chronologie des signes cliniques entre eux et par rapport à un contage pour une maladie infectieuse.

• Antécédents personnels et cahier des vaccinations.

• Prise(s) médicamenteuse(s) en se référant aux ordonnances.

Examen clinique

Examen dermatologique relevant les caractéristiques de l'éruption : ces éruptions, en règle érythémateuses, sont souvent décrites comme scarlatiniformes (vastes nappes rouges uniformes), morbilliformes (macules ou maculo-papules lenticulaires inégales mais largement confluentes), roséoliformes (éruption d'éléments réguliers bien séparés par la peau saine et en règle de coloration rouge assez pâle). Quel que soit l'aspect de l'éruption, celle-ci est souvent purpurique au niveau des membres inférieurs. La topographie et les caractéristiques évolutives doivent être notées de même que l'examen systématique des muqueuses à la recherche d'un énanthème.

Examen clinique général : il recherche une altération de l'état général, de la fièvre, un syndrome septicémique, l'existence d'un catarrhe rhinopharyngé ou bronchique, de troubles digestifs, un syndrome méningé ; l'examen doit être complet à la recherche d'adénopathies et d'une éventuelle hépatosplénomégalie.

AU TERME DE L'EXAMEN CLINIQUE, IL N'EXISTE PAS DE CONDUITE CODIFIÉE MAIS DEUX SITUATIONS CLINIQUES TRÈS DIFFÉRENTES

Existence d'une corrélation entre la clinique et une étiologie

Il s'agit d'une maladie éruptive classique (Tableau 1-III). Si ces éruptions ont des caractéristiques souvent stéréotypées (Photo 1-1), il faut rester modeste car il s'avère que le diagnostic clinique malgré les critères énumérés n'est pas toujours fait dans un grand nombre de cas.

Rappelons que la moindre suspicion de rubéole doit faire pratiquer un sérodiagnostic de confirmation s'il existe une femme enceinte dans l'entourage. Il faut souligner la recrudescence actuelle des cas de rougeole (adolescents et adultes jeunes) correspondant à une tranche de la population n'ayant reçu qu'une dose de vaccin (à partir de 1998 a été recommandée une deuxième dose assurant une protection durable). D'autres éruptions sont également très stéréotypées autorisant d'autres diagnostics.



Photo 1-1 **Éruption maculo-papuleuse (virose).**

Tableau 1-III **Maladies éruptives de l'enfance.**

Diagnostic	Incubation	Type éruption	Signes associés
Rougeole	10 j	Morbilliforme au 3e-4e j ; Face → évol. desc.	Catarrhe Signe de Koplick
Rubéole	15 j	Morbilliforme ; pâle, descendante	Adénopathies cervicales
Mégalérythème épidermique	7-15 j	Aspect soufflé du visage + E. morbilliforme, marginée ou géographique	Bon état général
Exanthème subit	7-15 j	Morbilliforme au 4e j quand la fièvre élevée disparaît	< 2 ans ; bon état général
Scarlatine	1-5 j	E. scarlatiniforme (plis) ; pharyngite +++	Fièvre élevée ; langue framboisée

• **Pityriasis rosé de Gibert** plus fréquent chez le grand enfant ou l'adolescent et l'adulte jeune : l'éruption a débuté par un premier élément arrondi ou ovalaire d'environ deux centimètres de diamètre, rapidement suivi par l'apparition d'autres éléments maculeux ou maculo-papuleux souvent un peu squameux, répartis sur le tronc. Le prurit est absent ou peu intense et l'état général est parfaitement conservé sans fièvre. La survenue par petites épidémies au printemps ou à l'automne fait suspecter une cause virale dont l'agent n'a pas été identifié (différents travaux incriminant l'HHV 7 ou l'HHV 6 n'ont pas été confirmés). La guérison survient spontanément en quelques semaines ne justifiant aucune thérapeutique particulière en dehors d'un antihistaminique per os en cas de prurit et d'une crème émolliente.

• **Rickettsiose (fièvre boutonneuse méditerranéenne)** dont l'agent infectieux est Rickettsia conorii transmis par une morsure de tique. Cette rickettsiose se rencontre en France plus fréquemment dans la zone sud. Après une incubation d'une semaine, le début est brutal avec fièvre à 39 °C, céphalées et myalgies. Il s'y associe souvent une insomnie et une torpeur. L'exanthème débute aux 3e-4e jours de fièvre avec des macules des extrémités, puis des papules qui se généralisent en plusieurs poussées successives. L'examen clinique peut retrouver alors une petite ulcération cutanée recouverte d'une croûte indolore correspondant à la morsure d'inoculation. Le diagnostic clinique sera confirmé par la sérologie.

• **Primo-infection par le VIH** : l'éruption du tronc avec parfois une atteinte du visage ou des paumes et des plantes s'associe à des érosions buccales et génitales. Il existe en règle une asthénie fébrile, une pharyngite, des adénopathies, parfois une candidose buccale qui témoignent d'une immunodépression transitoire associée, enfin un syndrome mononucléosique. La sérologie VIH peut être à ce stade négative, mais l'antigénémie P24 est positive, et permet le diagnostic.

• **Syphilis secondaire** dont la première éruption (roséole syphilitique) suit de quelques semaines la survenue d'un chancre.

• **Syndrome de Gianotti-Crosti** : il s'agit d'une éruption qui atteint surtout l'enfant de 2 à 6 ans, essentiellement papuleuse, apparaissant brutalement sur le visage, les fesses et les extrémités des membres. Ces papules sont érythémateuses et ne sont pas prurigineuses. Cette éruption, qui dure trois à huit semaines, ne s'accompagne pas de fièvre mais des adénopathies sont palpées dans les aires inguinales et axillaires. L'étiologie est dans un certain nombre de cas une hépatite virale, mais dans d'autres cas, il s'agit d'un autre virus qui ne peut être précisé.

• **Maladie de Kawasaki** : elle survient surtout chez de jeunes enfants avant l'âge de 4 ans. La cause exacte n'en a pas encore été démontrée mais la responsabilité d'un agent infectieux, en particulier viral, a été suspectée. Le diagnostic repose sur la présence d'au moins 5 des 6 critères suivants : fièvre de cause inconnue depuis au moins 5 jours ; conjonctivite bilatérale ; énanthème bucco-pharyngé avec pharyngite, chéilite, langue framboisée ; atteinte des extrémités avec œdème induré, rougeurs palmo-plantaires et desquamation des doigts ; exanthème polymorphe non vésiculeux du tronc ; adénopathies cervicales. Le diagnostic doit être rapidement suspecté car le risque de cette affection est la survenue d'anévrysmes des artères coronaires, diagnostiqués par échographie bidimensionnelle, et qui peuvent être responsables de décès. Il existe en effet un traitement bien codifié par immunoglobulines, traitement qui a pour but de diminuer la fréquence des anévrysmes coronaires.

• **Une prise médicamenteuse enfin peut être suspectée** : cela est souvent vrai chez l'adulte plus souvent polymédicamenté que l'enfant. Le prurit est souvent présent ; l'anamnèse retrouve une prise médicamenteuse bien connue comme étant pourvoyeuse de toxidermie (*voir* Tableau 1-II). Rappelons toutefois que la toxidermie augmente en fréquence s'il existe une cause virale associée : si la prescription antibiotique avait été motivée par l'existence d'une angine, il ne faut pas oublier de penser à la mononucléose infectieuse et éventuellement d'effectuer un MNI-test.

Aucune corrélation clinico-étiologique n'est possible

Cette situation est fréquente.

Le plus souvent la situation clinique est simple, c'est-à-dire que l'éruption est sans gravité, survient chez un sujet immunocompétent, sans aucune suspicion d'un diagnostic lourd de conséquences et sans risque de contre-indication d'un médicament important. Si ces éléments sont réunis l'abstention-surveillance peut être préconisée. On interdira des prises médicamenteuses non indispensables. Certains examens sont facultatifs : numération formule sanguine recherchant une lymphopénie ou un syndrome mononucléosique en faveur d'une étiologie virale ou au contraire une éosinophilie en faveur d'une toxidermie ; un prélèvement de gorge est utile en cas d'angine pour ne pas méconnaître la responsabilité d'un streptocoque ; enfin la sérologie de rubéole est préconisée s'il existe une femme enceinte dans l'entourage ; en revanche des bilans viraux systématiques (qui nécessitent deux prélèvements à quinze jours d'intervalle) sont coûteux et inutiles. En cas de présence d'une angine, on préconisera un traitement par macrolide.

La situation est plus difficile parce que le tableau clinique est aigu (altération de l'état général et éruption profuse) ou qu'il existe des médicaments importants suspectés.

– Une biopsie cutanée est souhaitable, surtout chez l'immunodéprimé en sachant que l'examen histologique des lésions d'exanthème maculo-papuleux trouve en règle un infiltrat inflammatoire dermique, le plus souvent mononucléé, avec des signes de souffrance épidermique sans effet cytopathogène.

– On rappelle qu'il n'existe aucun test biologique de confirmation d'allergie médicamenteuse et que l'enquête d'imputabilité doit donc être particulièrement soigneuse (*voir* Chapitre 27).

– En cas de prise médicamenteuse particulièrement importante pour le malade, la surveillance en cours d'hospitalisation permet de la poursuivre mais l'arrêt devient impératif en cas de signes de gravité. Ces signes de gravité sont ceux témoignant d'une toxidermie grave : apparition de bulles ou décollements érosifs voire d'érosions muqueuses pour le syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique, fièvre élevée, œdème du visage, polyadénopathie, éosinophilie, atteinte viscérale pour le DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).

– Un bilan viral simple peut être proposé : examen virologique des selles (entérovirus), sérologie ou PCR EBV, parvovirus, VIH, CMV, HHV6, HHV en fonction du contexte.

Situations particulières

– En cas de retour de séjour en pays d'outre-mer des étiologies particulières pourront être évoquées : dengue (Amérique du Sud, Afrique et

Asie du Sud-Est), fièvre jaune (Afrique, Amérique du Sud, Caraïbes), Chikungunya (Afrique, Asie, Île de la Réunion).

– En cas de grossesse, certaines étiologies infectieuses à risque (embryofœtopathie ou conséquences pour la grossesse) devront être particulièrement recherchées (rubéole, cytomégalovirus, parvovirus B19, toxoplasmose, syphilis secondaire, primo infection VIH).

– Chez le sujet très immunodéprimé (neutropénie sévère, greffe, sida), de multiples étiologies peuvent être évoquées devant une éruption maculo-papuleuse fébrile (bactérienne, mycobactérienne, virale, fongique, parasitaire). Une hospitalisation sera nécessaire pour des prélèvements sanguins et la réalisation de biopsies cutanées pour mise en culture. Des traitements probabilistes seront rapidement commencés en parallèle.

Chapitre 2

Conduite à tenir devant une éruption vésiculeuse

C. Picard-Dahan

Une éruption vésiculeuse est caractérisée par la présence de petites élevures circonscrites, correspondant chacune à une microcollection de sérosité, transparente ou légèrement jaunâtre, de petite taille (< 3 mm de diamètre), intra-épidermique.

DIAGNOSTIC POSITIF

Il est clinique, facile devant des vésicules à contenu transparent, qui s'écoule lorsqu'on les perce avec une aiguille. Ces vésicules sont souvent fragiles et se rompent alors facilement ; le diagnostic peut être plus difficile devant des micro-érosions circulaires, des excoriations circinées (confluence de plusieurs vésicules), des lésions croûteuses à bords arrondis, des lésions à contenu purulent (par surinfection secondaire). Les vésicules muqueuses sont de diagnostic malaisé car très passagères ; elles donnent de petites érosions bien limitées.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les vésicules sont différentes :

– des bulles par leur taille (< 3 mm) ; mais certaines vésicules peuvent confluer et prendre un aspect bulleux ;

– des pustules dont le contenu est purulent d'emblée, qu'elles soient folliculaires ou non.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE (TABLEAU 2-I)

Une fois le diagnostic d'éruption vésiculeuse posé, il est important, pour orienter le diagnostic étiologique, de préciser :

– la nature du tégument sous les vésicules (aspect normal ou érythémateux, base plane ou papuleuse) ;

– la topographie des éléments (radiculaire, disséminée…) ;

– leur regroupement (disposition en bouquet, annulaire…) ;

– la limite des lésions (nette ou émiettée…) ;

– les circonstances d'apparition de l'éruption (mode de début brutal ou progressif, localisé ou diffus) ;

– le mode évolutif de l'éruption (poussée unique ou poussées multiples, rythme des poussées) ;

– l'existence et la nature des signes subjectifs associés (douleur, prurit, brûlure…) ;

– l'existence et la nature des signes généraux éventuels (fièvre, altération de l'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement) ;

– l'existence d'autres signes cliniques ;

– les prises thérapeutiques (orale ou locale), que ce soit des prescriptions médicales ou de l'automédication.

Tableau 2-I **Éruptions vésiculeuses.**

Viroses	Eczéma	Dermatophyties	Autres étiologies
Herpes simplex • primo-infection • récurrence	Contact Atopique	Peau glabre Plis • inguinaux • interorteils	Sudamina Bourbouille Dermatite herpétiforme
Varicelle	Dyshidrosique		–
Zona	Nummulaire		Prurigo strophulus (enfant)
Herpangine (enfant)	–		–
Syndrome pied-main-bouche (enfant)	Dermite orthoergique		Impétigo débutant

Certains examens complémentaires peuvent être utiles en fonction des hypothèses cliniques initiales :

– cytodiagnostic, voire prélèvement viral en cas de suspicion de virose ;

– prélèvement mycologique en cas de suspicion de dermatophytie ;

– prélèvement bactériologique en cas de suspicion d'impétigo débutant ;

– biopsie cutanée en cas de doute diagnostique. L'examen anatomopathologique standard précise le mode de formation des vésicules et peut permettre le diagnostic ;

– une immunofluorescence directe cutanée peut être utile en cas de suspicion de dermatose auto-immune.

Viroses

Herpes simplex virus (HSV)

La primo-infection herpétique se manifeste :

– soit par une gingivostomatite fébrile, vésiculeuse et érosive, avec dysphagie douloureuse (*Herpes simplex* virus de type I = HSV I) ;

– soit par une atteinte génitale avec vulvo-vaginite vésiculeuse et érosive, ou atteinte vésiculeuse de la verge (HSV II). La primo-infection génitale est plus rare que la primo-infection buccale. Elle est sexuellement transmise ;

– soit, plus rarement, par une atteinte oculaire isolée, une atteinte cutanée pure localisée (pseudo-panaris) ou généralisée chez le nouveau-né (dont la mère est porteuse du virus) et chez l'atopique (syndrome de Kaposi-Juliusberg) ;

– le cytodiagnostic permet de confirmer l'infestation virale (présence de cellules ballonisées) ;

– l'isolement du virus par culture et son typage peuvent être réalisés dans les laboratoires spécialisés ;

– la sérologie confirme le diagnostic en montrant l'apparition d'anticorps ou une élévation du titre à deux examens réalisés à 15 jours d'intervalle.

L'herpès récurrent est très fréquent et se caractérise par une éruption de vésicules en bouquet sur une base érythémateuse. Cette éruption est précédée et accompagnée de paresthésies à type de sensations de cuisson. Elle guérit spontanément en 8 jours. Elle a cependant tendance à récidiver au même endroit. L'herpès récurrent est le plus souvent situé au niveau du visage (pourtour buccal ou narinaire), sur les organes génitaux externes, sur les doigts ; cependant, toutes les localisations sont possibles. Le diagnostic clinique est confirmé par l'existence de cellules ballonisées, remplies d'inclusions virales au cytodiagnostic. L'isolement du virus est également possible, mais la sérologie n'est pas utile car les variations de celle-ci sont non significatives. L'interrogatoire retrouve des facteurs

déclenchants variés, tels que l'exposition solaire, la fièvre, une infection bactérienne ou virale concomitante, un choc affectif, le cycle menstruel.

Virus varicelle-zona

Il est responsable de la varicelle qui traduit la primo-infection à ce virus et du zona qui correspond à une réactivation du virus latent dans l'organisme.

La varicelle se caractérise par une éruption de vésicules sur une base érythémateuse. En fait, il s'agit de macules qui deviennent papuleuses, puis vésiculeuses. Le liquide clair se trouble en 24 heures et on remarque une ombilication centrale. L'incubation de la varicelle est de 14 à 21 jours. L'évolution se fait en plusieurs poussées avec en conséquence, des éléments d'âges différents coexistants. La phase de dessiccation conduit à une croûtelle qui tombe en 8 jours. L'éruption est ubiquitaire avec en particulier, atteinte du cuir chevelu. La fièvre est modérée chez l'enfant, plus élevée chez l'adulte.

Le zona réalise une éruption métamérique strictement unilatérale faite de petites vésicules confluentes, en nappe ou en bouquet, rapidement troubles ou hémorragiques, reposant sur une base érythémateuse. L'évolution est caractérisée par des poussées successives pendant quelques jours. Elle est précédée et accompagnée de douleurs radiculaires et/ou de sensations de brûlures dans le même territoire. Une fièvre avec température à 38 °C et une adénopathie satellite sont fréquentes.

Coxsackies

L'herpangine se manifeste chez l'enfant par une pharyngite vésiculeuse douloureuse postérieure fébrile. Elle est due à un coxsackie du groupe A.

Le syndrome pied-main-bouche est une affection bénigne de l'enfant, due le plus souvent, à un coxsackie A 16. Il associe un énanthème buccal vésiculeux antérieur, une éruption faite de quelques vésicules allongées à base érythémateuse atteignant les mains et les pieds.

Prurigo strophulus

C'est une dermatose de l'enfance qui se manifeste par des papules ou des papulo-vésicules, prurigineuses, des jambes. Il s'agit de lésions réactionnelles à des piqûres d'insecte.

Impétigo

L'impétigo est une infection cutanée d'origine strepto- ou staphylococcique qui se manifeste essentiellement par des bulles, mais qui, quelquefois, peut débuter par des vésicules.

Dermatophyties

Il s'agit de mycoses à transmission interhumaine ou animale. Le diagnostic est confirmé par le prélèvement direct et la culture.

Au niveau de la peau glabre. La dermatophytie est responsable de lésions uniques ou multiples, arrondies, prurigineuses à évolution centrifuge. Le centre de la lésion est érythémateux ou couleur peau normale, alors que la bordure est érythémateuse, vésiculeuse ou squameuse.

Au niveau des plis. Elle est responsable de plaques érythémateuses situées à la face interne de la racine des cuisses, bilatérales et symétriques, également à évolution centrifuge et à bords érythémato-vésiculeux bien limités. Entre les orteils, l'épidermo-mycose peut s'étendre sur le dos ou la plante du pied en prenant un aspect vésiculeux.

Eczéma

La vésicule est la lésion élémentaire de l'eczéma retrouvée dans les différentes formes cliniques.

Eczéma de contact

L'eczéma aigu reproduit bien les 4 stades de l'éruption eczémateuse et réalise un placard émietté, prurigineux. L'eczéma chronique (« sec ») est plutôt érythémato-squameux.

Il siège sur une région déterminée, zone de contact avec un allergène.

Le diagnostic repose essentiellement sur l'interrogatoire, guidé par l'aspect et la topographie des lésions, et sur les tests épicutanés (dont la positivité n'a de valeur que corrélée à l'interrogatoire).

Eczéma atopique

Les lésions vésiculeuses et suintantes apparaissent chez le nourrisson de 3 mois et plus, sur les joues, le front, les fesses. Dans la seconde enfance, l'aspect est typiquement celui de lichénification des plis des coudes et des creux poplités, ainsi que de fissures rétro-auriculaires.

Le diagnostic étiologique repose sur l'anamnèse : existence d'antécédents personnels et/ou familiaux d'une forme d'atopie (eczéma, asthme, rhinite allergique), l'aspect des lésions, la xérose cutanée associée, l'élévation des IgE.

Eczéma nummulaire

Il se manifeste par des macarons érythémato-vésiculeux, localisés essentiellement sur les membres. Il est souvent résistant aux thérapeutiques.

Eczéma dyshidrosique

Il atteint les mains et les pieds, surtout les faces palmaires et plantaires et les bords latéraux des doigts.

Les vésicules, très prurigineuses ne se rompent pas, car elles sont enchâssées dans le derme.

Dermite orthoergique

Elle peut se manifester cliniquement comme un eczéma de contact aigu, mais son origine est irritative et non allergique. Les tests épicutanés sont donc négatifs.

Vésicules d'origine sudorale

La rétention sudorale survient par obstruction des conduits sudorifères.

Sudamina ou miliaire cristalline. Elle s'observe principalement chez l'enfant dans certaines affections fébriles avec sudation brutale et importante, déterminant un gonflement du pore et une accumulation sous-cornée de sueur acide. Elle est responsable d'éléments thoraco-abdominaux, en goutte de rosée, clairs, non prurigineux, se desséchant en quelques heures.

Bourbouille ou miliaire rouge. L'obstruction est plus profonde et la vésicule intra-épidermique. Les lésions sont papulo-vésiculeuses, surtout dans les zones de frottement et les plis ; elles sont très prurigineuses.

Dermatite herpétiforme

• Il s'agit sémiologiquement d'une éruption vésiculo- et/ou bulleuse, prurigineuse, de topographie symétrique (*voir* Chapitre 25).

• Elle est souvent associée à une entéropathie au gluten et à l'HLA B8-DW3.

• Le diagnostic repose sur l'histologie et l'immunofluorescence directe cutanée (dépôts d'IgA sur la jonction dermo-épidermique).

TRAITEMENT

Il est fonction de l'étiologie (*voir* Partie II : Les grandes maladies dermatologiques).

Chapitre 3

Conduite à tenir devant une éruption bulleuse

C. Picard-Dahan

Une bulle est une collection liquidienne intra- ou sous-épidermique dont le diamètre est supérieur à 3 mm.

La bulle peut résulter :

– d'une altération des cellules épidermiques ;
– d'une altération de la cohésion de la jonction dermo-épidermique ;
– ou d'une destruction du derme superficiel.

ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

DIAGNOSTIC POSITIF

Il est facile devant des lésions bulleuses plus ou moins volumineuses, plus ou moins tendues, contenant un liquide clair ou hémorragique. Ces bulles vont rapidement se rompre, laissant place à des lésions érosives ou croûteuses, de contour arrondi, volontiers bordées par une collerette épidermique. L'aspect peut être celui de vastes décollements épidermiques, spontanés ou provoqués par des traumatismes minimes, donnant à la peau un aspect de « linge mouillé ».

Les bulles peuvent être surinfectées et se présenter alors, comme de larges collections purulentes.

Sur les muqueuses, les bulles sont fragiles et éphémères. On doit les reconnaître devant des lésions érosives, voire devant de vastes décollements, qui se surinfectent volontiers.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les bulles doivent être différenciées :
– des vésicules de taille plus petite, inférieure à 3 mm ;
– des pustules ;
– des érosions et des ulcérations non bulleuses d'origine traumatique, trophique (par exemple, ulcère de jambe) ou infectieuse (syphilis…) ;
– des aphtes de la muqueuse buccale : ulcérations douloureuses à fond « beurre frais » entourées d'un halo inflammatoire.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

C'est une étape essentielle, car il conditionne le pronostic et la thérapeutique. Le diagnostic doit être fait rapidement car certaines affections bulleuses nécessitent un traitement rapide, voire urgent (Tableau 3-I).

Quelle que soit l'étiologie, les premiers gestes thérapeutiques viseront à éviter les complications immédiates, c'est-à-dire, lutte contre l'infection, le déséquilibre hydro-électrolytique et l'éventuelle décompensation d'une tare.

Lutte contre l'infection. Elle comprendra : des prélèvements bactériologiques multiples, des soins locaux avec excision des bulles anciennes ou surinfectées ; des bains et des applications d'antiseptiques (par exemple, bains avec du Cytéal® dilué, application de nitrate d'argent en solution aqueuse à 1 %). Dans ce contexte, il faut mieux éviter les perfusions et les cathéters centraux qui seront des portes d'entrée éventuelles d'infection. Une antibiothérapie ne sera jamais prescrite systématiquement sans preuve bactériologique.

Déséquilibre hydro-électrolytique et déperdition calorique. Pour lutter contre le déséquilibre hydro-électrolytique et la déperdition calorique, la pose d'une sonde naso-gastrique pourra être nécessaire ; une alimentation entérale continue pourra être prescrite lorsque existeront des lésions buccales empêchant toute alimentation normale.

Tableau 3-I **Maladies bulleuses.**

Acquises	
Infectieuses Impétigo bulleux Nécrolyse épidermique staphylococcique **Par agents physiques ou chimiques** Brûlures, dermite des prés Porphyrie cutanée tardive Lucites Piqûres d'insectes **Auto-immunes** Pemphigus Pemphigoïdes Pemphigoïde de la grossesse Dermatite herpétiforme Dermatose à IgA linéaires Épidermolyse bulleuse acquise Lupus bulleux	**Toxidermies** Érythème polymorphe Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) Autres toxidermies bulleuses **Autres** Miliaires sudorales Bulles des diabétiques Bulles des hémodialysés Bulles des comas toxiques Syndrome du glucagonome Maladie de Grover Pustulose sous-cornée Acrodermatite entéropathique Pathomimie Lichen plan
Héréditaires	
Épidermolyses bulleuses héréditaires Incontinentia pigmenti Érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse	Poïkilodermie congénitale avec bulles Maladie de Hailey-Hailey Maladie de Darier

Pathologie préexistante. Il faudra toujours dépister une pathologie préexistante sous-jacente et à traiter, comme le diabète, l'hypertension artérielle, ou un ulcère gastro-duodénal.

Pour établir ce diagnostic étiologique, on s'aidera de trois éléments.

Interrogatoire

Il permettra de préciser :

– les antécédents familiaux (bullose héréditaire) ;

– l'âge du patient lors du début de la dermatose (par exemple, la pemphigoïde bulleuse est une dermatose du sujet âgé) (Tableau 3-II) ;

– les facteurs déclenchants (exposition solaire…) ;

– les prises médicamenteuses avec leur chronologie (toxidermie) ;

– les signes fonctionnels associés (prurit, douleurs, brûlures…).

Tableau 3-II **Incidence des maladies bulleuses selon l'âge.**

	Fréquentes	Rares
Nouveau-né Nourrisson	Impétigo bulleux	Épidermolyses bulleuses héréditaires Porphyries Érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse Mastocytoses Incontinentia pigmenti Nécrolyse épidermique toxique Nécrolyse épidermique staphylococcique Pemphigoïde bulleuse Dermatose à IgA linéaires Acrodermatite entéropathique
Enfant	Impétigo bulleux Prurigo bulleux Érythème polymorphe Phytophotodermatose	Toxidermies bulleuses Nécrolyse épidermique toxique Nécrolyse épidermique staphylococcique Pemphigoïde Dermatose à IgA linéaires Dermatite herpétiforme
Adulte	Érythème polymorphe Toxidermies bulleuses	Porphyrie cutanée tardive Pemphigoïde Pemphigus vulgaire Nécrolyse épidermique toxique Dermatite herpétiforme Épidermolyse bulleuse acquise Bullose des diabétiques
Sujet âgé	Pemphigoïde Toxidermies bulleuses	Pemphigoïde cicatricielle Bullose des diabétiques Nécrolyse épidermique toxique

Examen clinique

Il permettra rapidement d'orienter le diagnostic en fonction de la taille des bulles, de l'aspect de la peau sous-jacente (érythémateuse ou normale), de leur topographie (sur une zone exposée à la lumière, sur une muqueuse…), de leur disposition.

Il précisera également les signes cutanés associés : lésions urticariennes, placards inflammatoires, grains de milium…

On déterminera l'existence éventuelle d'un signe de Nikolsky : il correspond au décollement provoqué par le frottement cutané et prouve une fragilité anormale de la peau.

On déterminera l'existence de signes généraux éventuels : fièvre, déshydratation…

Examens paracliniques

• Bactériologie du contenu d'une bulle.
• Cytodiagnostic pratiqué par raclage avec un vaccinostyle du fond d'une bulle, puis étalement sur lame.
• Biopsie d'une bulle récente pour examen anatomopathologique.
• Biopsie cutanée en peau péribulleuse pour réaliser une immunofluorescence directe.
• Recherche d'anticorps circulants antipeau (antisubstance intercellulaire ou antimembrane basale) par immunofluorescence indirecte.
• En cas d'éruption bulleuse étendue, il faudra réaliser des prélèvements sanguins pour évaluer la gravité d'un éventuel déséquilibre hydro-électrolytique (ionogramme, urée, protides), rechercher une éventuelle pathologie susceptible de se décompenser ou de compliquer une corticothérapie générale.
• Des hémocultures et la recherche de foyer infectieux seront réalisées systématiquement en cas de fièvre.

BULLES ACQUISES

BULLES D'ORIGINE INFECTIEUSE

Impétigo bulleux

D'origine streptococcique ou staphylococcique, il est responsable de bulles intra-épidermiques, superficielles dont le contenu initialement clair se trouble secondairement. Les lésions évoluent vers la formation de croûtes jaunâtres, mélicériques ; chez l'enfant, il est volontiers de topographie péri-orificielle, et chez l'adulte il peut compliquer une dermatose sous-jacente, en particulier une gale. Ces bulles sont contagieuses.

Nécrolyse épidermique staphylococcique

Il s'agit d'un décollement intra-épidermique très superficiel, généralisé, survenant chez des jeunes enfants ayant un foyer infectieux staphylococcique (ombilic, ORL) libérant une toxine exfoliante. Le signe de Nikolsky est positif.

Le pronostic est meilleur que celui de la nécrolyse épidermique toxique. La dermatose guérit sans séquelles avec une antibiothérapie adaptée.

BULLES DE CAUSE EXTERNE (PAR AGENTS PHYSIQUES OU CHIMIQUES)

• Brûlures par produit caustique ; eczéma de contact suraigu.

• Dermite des prés ou phytophotodermatose : un contact végétal sur une peau humide exposée au soleil entraîne des bulles qui dessinent les formes des herbes responsables de cette photo-sensibilisation.

• Piqûres d'insectes.

• Bulles traumatiques : dues à des frottements répétés ; par exemple : « ampoule » au niveau des pieds.

• Bulles d'origine thermique : brûlures du second degré, gelures.

• Bulles secondaires à des radiations ionisantes : radiodermite aiguë.

• Bulles d'origine solaire : « coups de soleil » bulleux.

TOXIDERMIES BULLEUSES

Ce sont des éruptions bulleuses secondaires à la prise de certains médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdiens, antibiotiques dont les sulfamides…).

Les tableaux cliniques réalisés sont nombreux, de gravité variée :

– érythème polymorphe ou ectodermose érosive pluri-orificielle ;

– photo-sensibilisation avec apparition de bulles sur les zones exposées au soleil (tétracyclines, quinolones, sulfamides, phénothiazines) ;

– un syndrome de Lyell médicamenteux ou nécrolyse épidermique toxique. Le début est brutal. Il s'agit d'un érythème sombre, généralisé qui précède les vastes décollements cutanés qui donnent l'aspect d'un « linge mouillé ». L'atteinte muqueuse est fréquente. Il existe un signe de Nikolsky et une altération importante de l'état général. Le pronostic est sévère à la fois sur le plan vital (risque de surinfection) et sur le plan fonctionnel du fait de la possibilité de séquelles, notamment oculaires.

Il est souvent difficile d'affirmer la responsabilité d'un médicament dans une dermatose. Il faut préciser l'imputabilité des médicaments, c'est-à-dire évaluer le degré de responsabilité d'un médicament dans un événement nocif au cours d'un traitement. On parle d'imputabilité intrinsèque quand la responsabilité du médicament est évaluée à partir du caractère propre de l'observation et d'imputabilité extrinsèque lorsque la responsabilité est évaluée à partir des données de la littérature.

Examens complémentaires

Ces toxidermies ont en commun des particularités histologiques. Les décollements bulleux sont sous-épidermiques ou parfois situés à la partie inférieure de l'épiderme. Il existe une nécrose épidermique, tantôt limitée à certains endroits comme dans l'érythème polymorphe, tantôt massive intéressant la totalité de l'épiderme comme dans le syndrome de Lyell.

L'immunofluorescence cutanée est négative.

ÉRYTHÈME POLYMORPHE

Clinique

• L'érythème polymorphe touche préférentiellement les adolescents les adultes jeunes.

• L'éruption est faite d'éléments érythémato-papuleux, pouvant devenir vésiculo-bulleux, avec un aspect en cocarde (petites bulles centrales et anneaux périphériques). Chaque élément a une évolution centrifuge et disparaît en une dizaine de jours. La topographie de l'éruption est évocatrice lorsqu'elle touche le dos des mains, les paumes, les coudes et les genoux.

• Les muqueuses sont fréquemment atteintes avec présence d'érosions polycycliques douloureuses prédominant au niveau de la muqueuse buccale, surtout au niveau des lèvres.

• Lorsque l'atteinte muqueuse prédomine (atteinte de la bouche, des yeux et de la région anogénitale), associée à une altération de l'état général, le tableau réalisé est celui d'une ectodermose érosive pluri-orificielle ou chez l'enfant du syndrome de Stevens-Johnson. Il s'accompagne d'hyperthermie, d'arthralgies, voire de pneumopathie. Certaines formes particulièrement graves peuvent réaliser des formes de transition avec le syndrome de Lyell. Chaque poussée dure deux à quatre semaines avec apparition régulière d'éléments nouveaux.

Histologie

Il existe une bulle intra- ou sous-épidermique avec une nécrose épidermique et un œdème dermique.

Facteurs déclenchants

Ils sont nombreux :

– médicamenteux (sulfamides, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antibiotiques [pénicilline], anticonvulsivants, vaccins) ;

– infectieux (mycoplasme, virus, en particulier le virus herpétique, bactéries) ;

– agent physique ou exceptionnellement maladie de système.

Souvent, aucune cause déclenchante n'est mise en évidence. Les récidives sont fréquentes.

PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE

Il s'agit d'une maladie bulleuse, secondaire à un déficit d'une enzyme intervenant dans la synthèse de l'hème, responsable de l'accumulation de certaines porphyrines photo-sensibilisantes. Un facteur génétique est à l'origine de cette maladie (existence de formes familiales). Les poussées évolutives de la maladie sont favorisées par :

– l'éthylisme chronique, une infection virale hépatotrope concomitante (hépatite B, hépatite C, infection par le VIH) ;

– la prise de certains médicaments (sulfamides, antimalariques, griséofulvine, œstrogènes).

Clinique

Elle se manifeste par l'apparition, chez l'adulte de bulles situées sur le dos des mains, après une exposition solaire. Il existe de plus, une fragilité cutanée, des microkystes sur les zones exposées au soleil, une hypertrichose temporo-malaire, une hyperpigmentation. Dans un tiers des cas, peuvent apparaître des lésions sclérodermiformes.

Les urines prennent une teinte rouge orangée à la lumière.

Histologie

• Les bulles sont sous-épidermiques, non inflammatoires, entre un épiderme et des papilles dermiques intactes, le plancher dermique ayant un aspect vallonné, « en archipel ».

• Le diagnostic est confirmé par le dosage des uroporphyrines urinaires.

• Le traitement repose sur l'arrêt d'une éventuelle intoxication alcoolique, des saignées répétées et/ou l'administration à faibles doses d'antipaludéens de synthèse.

DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES

Elles sont caractérisées par l'existence d'auto-anticorps antipeau. On distingue principalement le pemphigus, la pemphigoïde bulleuse et la dermatite herpétiforme.

Pemphigus

Il s'agit de bulles intra-épidermiques dues à une altération de la cohésion des kératinocytes (acantholyse), secondaire à des anticorps dirigés contre les ponts d'union intercellulaires de l'épiderme : les desmosomes.

Clinique

Les bulles cutanées apparaissent sur une peau saine, non précédées d'un prurit. Elles évoluent par poussées successives chez un adulte jeune ou un sujet âgé.

L'atteinte des muqueuses, essentiellement de la muqueuse buccale, peut précéder de plusieurs mois l'atteinte cutanée. Les érosions cutanéo-muqueuses sont douloureuses et cicatrisent lentement. Une altération de l'état général est fréquemment observée.

Le signe de Nikolsky est présent.

Examens complémentaires

- Le cytodiagnostic révèle des kératinocytes acantholytiques dystrophiques.
- L'histologie montre une bulle de siège intra-épidermique bordée par des cellules acantholytiques.
- L'immunofluorescence cutanée directe révèle une fixation d'anticorps en intercellulaire au niveau épidermique ; ils sont le plus souvent de type IgG.
- L'immunofluorescence indirecte recherche l'existence et le titre d'anticorps circulants anti-« substance intercellulaire épidermique ».
- Des anticorps antidesmogléine 3 et parfois 1 peuvent être mis en évidence par ELISA.

L'évolution spontanée est chronique et grave (déperdition hydrique, alimentation difficile, surinfection).

Le traitement fait appel à une corticothérapie générale. Elle est prescrite à fortes doses (1 mg/kg/24 h) en cas d'atteinte profuse, mais peut être instituée à 0,5 mg/kg/j en cas de lésions plus modérées, éventuellement associée à un immuno-suppresseur. Dans certaines formes résistantes, on peut envisager le rituximab, les immunoglobulines intraveineuses, les échanges plasmatiques, les bolus de cyclophosphamide.

Pemphigoïde bulleuse

Elle est responsable de bulles sous-épidermiques par altération de la cohésion entre la couche basale de l'épiderme et la « zone de la membrane basale ».

Clinique

Les sujets âgés sont préférentiellement atteints, surtout après 70 ans. L'éruption est polymorphe avec des bulles tendues, de taille variable, associées à des placards érythémateux et/ou papuleux. Les bulles peuvent être hémorragiques, souvent précédées par des sensations de brûlures ou un prurit. Les lésions muqueuses sont inconstantes.

Examens complémentaires

• Il peut exister une éosinophilie sanguine, parfois importante.

• Le cytodiagnostic est négatif (polynucléaires éosinophiles).

• L'examen histologique retrouve une bulle sous-épidermique située entre un épiderme normal et un derme inflammatoire qui contient de nombreux polynucléaires éosinophiles.

• L'immunofluorescence cutanée directe retrouve un dépôt linéaire homogène d'IgG et de complément le long de la jonction dermo-épidermique.

• En immunofluorescence indirecte, il existe inconstamment des anticorps circulants « antizone de la membrane basale ».

• En ELISA, on peut mettre en évidence des anticorps anti-BP 180 et BP 230.

L'évolution spontanée est chronique et grave. Les complications sont liées à l'âge et à la corticothérapie générale (1 mg/kg/jour) qui était le traitement de référence. Actuellement, le premier traitement à envisager est la corticothérapie locale par dermocorticoïde de classe I (très forte) appliqué sur l'ensemble du tégument. La corticothérapie générale, voire les immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine), les immunoglobulines, les échanges plasmatiques ne sont à prescrire que s'il existe une résistance à la corticothérapie locale.

Dermatite herpétiforme

Elle peut débuter à tout âge ; on retrouve une fréquence élevée du groupe HLA B8-DW3.

Clinique

• Elle est responsable de petites bulles ou de vésiculo-bulles, à groupement annulaire, sur des placards érythémateux très prurigineux.

• L'aspect est souvent polymorphe et trompeur, évoquant une dermatite atopique.

• La topographie symétrique de l'atteinte, touchant les convexités (coudes, genoux, épaules) et la région lombo-sacrée, est très évocatrice.

• Les lésions muqueuses sont rares.

Examens complémentaires

• En histologie, la bulle est sous-épidermique avec un épiderme normal. Elle est formée de la confluence de micro-abcès à polynucléaires neutrophiles, retrouvés de part et d'autre de la bulle au sommet des papilles dermiques.

• L'immunofluorescence cutanée (directe) révèle des dépôts granuleux d'IgA au sommet des papilles dermiques.

• L'immunofluorescence indirecte est négative.

Il existe fréquemment une entéropathie au gluten, latente cliniquement ; l'atrophie villositaire du grêle peut être mise en évidence par une biopsie jéjunale

Traitement

L'évolution spontanée se fait par poussées successives, de fréquence et de durée variables.

Les signes cutanés disparaissent avec un traitement par sulfones ou éventuellement sulfamides ; mais ces médicaments n'ont pas d'action sur l'entéropathie. Le régime sans gluten à vie permet la plupart du temps de normaliser l'entéropathie et de diminuer les doses de sulfones voire de les arrêter. Ce régime est contraignant et cher. Il n'est pas systématique pour traiter les lésions cutanées.

Pemphigoïde cicatricielle

Voir Chapitre 25, page 261.

Pemphigoïde de la grossesse

Voir Chapitre 25, page 262.

Dermatose à IgA linéaires

Voir Chapitre 25, page 265.

Épidermolyse bulleuse acquise

Voir Chapitre 25, page 266.

GÉNODERMATOSES BULLEUSES

Il s'agit d'affections héréditaires peu fréquentes.

Épidermolyse bulleuse congénitale

Il existe une fragilité cutanée excessive avec troubles de la cohésion entre l'épiderme et le derme. Le moindre traumatisme entraîne la formation de bulles cutanées, situées essentiellement sur les convexités des membres et parfois sur les muqueuses.

De très nombreuses formes cliniques sont individualisées selon le niveau du décollement, celui-ci pouvant être dans l'épiderme, à la jonction dermo-épidermique, ou dans le derme superficiel.

Érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse

Elle entre dans le cadre des ichtyoses avec troubles de la kératinisation épidermique.

Maladie de Hailey-Hailey (ancien pemphigus bénin familial)

Elle s'accompagne de lésions macérées des grands plis.

Incontinentia pigmenti

Les lésions ont une disposition grossièrement linéaire.

Chapitre 4

Conduite à tenir devant une pustulose palmo-plantaire

S. Belaïch

Les pustuloses palmo-plantaires sont caractérisées par leur nature amicrobienne et leur évolution récidivante, souvent désespérément chronique.

Elles sont définies par des pustules blanchâtres ou blanc jaunâtre, aplaties, dont la découverte impose la biopsie en vue d'un examen histologique. Celui-ci en effet permettra une orientation étiologique.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Il permet de retrouver une pustule intra-épidermique. Celle-ci peut être :

– multiloculaire, spongiforme, ce qui est le cas le plus fréquent (cavité intra-épidermique formée de petites logettes où les polynucléaires ont remplacé les kératinocytes) ;

– uniloculaire, formant une seule cavité remplie de polynucléaires à l'intérieur de l'épiderme.

Il permet d'éliminer une dyshidrose surinfectée, caractérisée par la présence d'une spongiose avec vésiculation.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Il se fonde sur cette différenciation histologique (Tableau 4-I).

PUSTULOSES SPONGIFORMES MULTILOCULAIRES

Psoriasis pustuleux palmo-plantaire

La forme décrite par Barber en est l'aspect le plus fréquent. Le diagnostic doit être évoqué devant des pustules survenant sur des placards érythémato-squameux à contours bien limités. Il sera bien entendu affirmé si des lésions de psoriasis vulgaire y sont associées. L'affection débute souvent sur la région thénarienne ou la partie interne d'une voûte plantaire, mais atteint rapidement les extrémités : face palmaire des doigts ou face plantaire des orteils. Elle peut siéger sur les quatre extrémités, mais également être localisée à l'une ou deux ou trois d'entre elles. Les ongles sont souvent le siège de lésions psoriasiques, mais en règle générale ne sont pas atteints par les pustules.

Le prurit est variable, survenant surtout au moment des poussées. En revanche, l'état général est parfaitement conservé et en particulier le patient est apyrétique.

L'image histologique est celle d'une pustule spongiforme multiloculaire intra-épidermique, souvent associée à des signes de psoriasis autour de la pustule : couche cornée parakératosique avec micro-abcès de Munro-Sabouraud, hyperacanthose régulière avec hyperpapillomatose, œdème et vasodilatation dans les papilles dermiques.

Le prélèvement bactériologique des pustules est stérile et l'examen mycologique également négatif.

L'évolution est chronique, les poussées survenant à intervalles variables mais parfois de façon subintrante.

Tableau 4-I **Pustuloses palmo-plantaires.**

Avec histologie multiloculaire
Psoriasis pustuleux palmo-plantaire Acrodermatite chronique d'Hallopeau Maladie de Fiessinger-Leroy-Reiter
Avec histologie uniloculaire
Pustulose d'Andrews Acropustulose infantile

L'acrodermatite suppurative continue, décrite par Hallopeau, est considérée aujourd'hui par la majorité des auteurs comme une forme particulière de psoriasis pustuleux localisé.

Elle se différencie de la forme de Barber par son début péri-unguéal, son atteinte unguéale avec chute de l'ongle, sa récidive in situ pendant une période prolongée, l'existence fréquente d'un traumatisme précédant la première poussée (phénomène de Koebner).

Son rattachement au psoriasis pustuleux est justifié par son image histologique identique et par son association possible à des lésions palmo-plantaires de type Barber. Dans ces deux variétés de psoriasis pustuleux, l'existence d'un rhumatisme psoriasique est fréquente. Il s'agit le plus souvent d'une polyarthrite ou d'une mono-arthrite séronégative. Ce peut être également un rhumatisme axial réalisant le tableau d'une spondylarthrite ankylosante ou encore d'un rhumatisme thoracique antérieur.

Maladie de Fiessinger-Leroy-Reiter

La pustulose est un symptôme tardif et inconstant de cette affection qui associe une urétrite, une conjonctivite à des signes articulaires et qui est aujourd'hui considérée comme un syndrome d'hypersensibilité secondaire à des infections variées, digestives (shigelles, salmonelles, *Campylobacter*, *Yersinia*) ou génitales (*Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum*).

L'aspect est celui de pustules ou de papulo-pustules qui atteignent les paumes et les plantes mais peuvent se localiser sur les avant-bras, les coudes, les membres inférieurs ou d'autres points du tégument. La particularité de la maladie de Reiter est que les pustules se kératinisent en leur centre et forment des éléments cornés que l'on a comparés à des clous de tapissier.

L'évolution se fait vers une kératodermie plantaire et il est fréquent de trouver associée à cette kératodermie une balanite érosive.

Ce tableau, qui à priori peut paraître très différent du psoriasis pustuleux palmo-plantaire, peut parfois en être très proche. En effet, des lésions psoriasiformes (plaques érythémato-squameuses à contours bien limités) sont possibles sur le cuir chevelu, le tronc, les membres, les ongles où l'on retrouve un onyxis, ce dernier réalisant un bourrelet péri-unguéal secondaire à des lésions pustuleuses.

L'image histologique est bien celle d'une pustule spongiforme comme dans le psoriasis, mais on ne retrouve pas les autres lésions épidermiques de cette affection. Cependant le problème du diagnostic peut être très difficile et lorsqu'il existe un tableau de lésions cutanées pustuleuses, de lésions articulaires du type spondylarthrite ankylosante avec présence d'un HLA B27, la différenciation entre psoriasis et maladie de Reiter est particulièrement délicate.

PUSTULOSES UNILOCULAIRES

Pustulose palmo-plantaire type Andrews

Andrews a décrit en 1935 sous le nom de bactérides pustuleuses des mains et des pieds une forme anatomoclinique de pustulose des extrémités qui a suscité de nombreuses controverses. Pour cet auteur, l'affection, manifestation allergique d'origine microbienne, était caractérisée par une triade : pustulose palmo-plantaire, image histologique particulière, association à un foyer infectieux.

L'affection atteint les adultes d'âge moyen. La topographie et la configuration des lésions ainsi que l'évolution par poussées sont comparables à celles du psoriasis palmo-plantaire. Cependant les pustules enchâssées dans l'épiderme siègent à la partie médiane et postérieure des plantes (voûte, talon, face latérale des pieds) ou sur les paumes, sans extension au tiers antérieur des pieds et aux doigts.

Les pustules ne reposent pas sur des placards érythémato-squameux et, à la phase de dessèchement, laissent place à de petites pastilles brunâtres adhérentes. Le prurit est habituel.

La lésion histologique est une pustule uniloculaire, d'assez grande taille, ovalaire à grand axe transversal, occupant toute la hauteur de l'épiderme avec un plancher très mince, déprimant le derme.

La pustule est remplie de polynucléaires qu'accompagnent quelques lymphocytes et cellules malpighiennes altérées. La réaction inflammatoire dermique est discrète et il n'y a pas de spongiose épidermique.

Le troisième critère indiqué par Andrews était la présence d'un foyer infectieux à distance dont la guérison entraînait la disparition des pustules.

La réalité de cette entité a été très discutée, de nombreux auteurs assimilant les bactérides d'Andrews au psoriasis pustuleux. Le terme de bactéride est peu justifié, le foyer microbien étant rarement retrouvé. C'est la raison pour laquelle il paraît plus adapté d'employer le terme de pustulose d'Andrews.

Le seul critère qui paraît important est l'image histologique car les signes cliniques sont souvent très comparables dans les deux affections.

La pustule d'Andrews est très différente de la pustule spongiforme observée dans le psoriasis pustuleux et la maladie de Reiter. Cependant, le diagnostic est parfois difficile, car la pustule uniloculaire peut comporter en périphérie un discret aspect multiloculaire.

Curieusement, ce sont les rhumatologues qui ont remis à l'honneur cette pustulose en décrivant son association à un tableau articulaire particulier. Il s'agit d'un rhumatisme thoracique antérieur atteignant surtout l'articulation sterno-claviculaire. Il peut être associé aux spondyloarthropathies et à une atteinte périphérique.

L'évolution variable se fait par poussées entrecoupées de rémissions. Un parallélisme évolutif est noté dans un quart des cas entre signes cutanés et articulaires, le pronostic rhumatologique étant en règle générale favorable.

Certes, dans le psoriasis pustuleux on peut observer également une atteinte thoracique antérieure avec une grande fréquence, mais le caractère destructeur des arthrites périphériques, l'atteinte fréquente des interphalangiennes ne sont pas notés dans la pustulose de type Andrews.

Les relations de ces ostéo-arthropathies de la pustulose palmo-plantaire avec celles observées dans certaines formes d'acné (acné conglobata, acné fulminans) ont justifié l'appellation de SAPHO (syndrome acné, pustulose, hyperostose, ostéite).

Acropustulose infantile

Cette pustulose amicrobienne, qui apparaît dans les premiers mois de la vie essentiellement chez le sujet noir masculin, est très différente des entités précédentes. Ce sont des pustules récidivantes palmo-plantaires, histologiquement uniloculaires, souvent confondues avec une gale. L'affection, d'étiologie inconnue, disparaît spontanément au cours de la deuxième année.

TRAITEMENT

Ces différentes pustuloses palmo-plantaires seront traitées dans un premier temps par dermocorticothérapie. On choisira un dermocorticoïde de classe II, gardé de préférence sous pansement occlusif (« gants et sacs pour pieds »). Une fois la disparition des lésions obtenue, les applications du dermocorticoïde en simples massages seront diminuées de façon progressive.

En cas d'échec, la PUVAthérapie localisée aux mains et aux pieds sera le traitement de choix.

Cette dernière méthode pourra être remplacée par l'emploi de rétinoïdes per os : acitrétine (Soriatane®) à la posologie de 25 mg/j augmentée progressivement si cela est nécessaire jusqu'à une dose maximale de 1 mg/kg/j. Ce médicament sera utilisé avec les précautions habituelles (*voir* Chapitre 41). On pourra, en cas de nécessité dans des formes particulièrement sévères de psoriasis pustuleux, utiliser une rePUVAthérapie (association de rétinoïdes et de PUVAthérapie).

Quel que soit le traitement actif, surtout dans le psoriasis pustuleux, un traitement d'entretien est nécessaire si l'on veut éviter une rechute rapide des lésions.

Chapitre 5

Conduite à tenir devant un purpura

B. Crickx

Le purpura est une tache hémorragique due à du sang extravasé dans le derme. De couleur rouge, pourpre, secondairement brunâtre, il ne s'efface pas à la vitropression.

La recherche d'une étiologie est l'étape fondamentale du diagnostic qui repose sur des données d'anamnèse, un examen clinique soigneux, et quelques examens complémentaires simples.

RECONNAÎTRE LE PURPURA

Le purpura peut prendre divers aspects : pétéchial (éléments ponctiformes et lenticulaires) ; ecchymotique (nappes bleu violacé de larges dimensions, évoluant ensuite selon les teintes de la biligénie classique) ; à type de vibices (traînées linéaires). Quel qu'en soit le type, le purpura prédomine sur les membres inférieurs et évolue souvent par poussées. L'évolution générale d'une lésion purpurique est sa disparition sans séquelle. Mais on peut observer pendant quelques temps des macules brunâtres, dont la confluence en cas de poussée initiale importante, réalisera alors un aspect de dermite ocre. L'association macules brunâtres et cicatrices fait soupçonner le fait que la poussée antérieure a été nécrotique.

Le purpura est donc facilement différencié d'un érythème qui s'efface à la vitropression, en sachant que les érythèmes situés au niveau des membres inférieurs prennent souvent un aspect violine favorisé par la stase ; de même, on ne retiendra pas le diagnostic de purpura si les lésions, éventuellement infiltrées mais angiomateuses, violines et entourées d'un halo de biligénie ne disparaissent pas : on pensera alors à une maladie de Kaposi.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

L'orientation étiologique est fournie par les données de l'examen clinique :

– antécédents personnels ;

– notion de prise médicamenteuse ;

– examen clinique proprement dit qui recherchera caractéristiques et signes associés.

Les caractéristiques du purpura :

– en fonction de l'infiltration ou non, et du caractère mono- ou polymorphe, le clinicien peut être orienté soit vers un purpura non inflammatoire (Tableau 5-I), soit vers un purpura inflammatoire avec atteinte de la paroi vasculaire (Tableau 5-II) ;

– l'existence de lésions nécrotiques, plus ou moins à contours géographiques peut orienter vers un purpura nécrotique (Tableau 5-III) ;

– l'existence de signes hémorragiques (hématomes, larges ecchymoses, gingivorragies, mélæna…) oriente vers un purpura hématologique.

Tableau 5-I **Purpuras non inflammatoires.**

Aspect clinique	Histologie	Étiologie
Tache rouge ne s'effaçant pas à la vitropression	Absence d'atteinte des parois vasculaires	P. thrombopéniques P. par thrombus intracapillaires (Tableau 5-III)
Absence d'infiltration	Purpura = hématies extravasées dans le derme	P. par fragilité capillaire

Tableau 5-II **Purpuras inflammatoires avec atteinte de la paroi vasculaire.**

Aspect clinique	Histologie	Étiologie
Purpura pigmenté de topographie loco-régionale	Capillarite Infiltrat périvasculaire polymorphe peu spécifique	Angiodermites purpuriques pigmentées (purpuras dits dermatologiques)
Purpura associé à d'autres lésions dermatologiques	Vaisseaux infiltrés par surcharge ou infiltrat spécifique	Amylose (purpura ecchymotique des paupières)
Purpura infiltré et autres lésions polymorphes	Inflammation et nécrose des parois vasculaires	Vascularites allergiques cutanées ou cutanéo-systémiques

Tableau 5-III **Étiologie des purpuras nécrotiques.**

CIVD : étiologies infectieuses
Cryopathies : cryoglobulinémie ; cryofibrinogénémie
Médicaments : antivitamine K ; héparine y compris de bas poids moléculaire ; aminosides ; bêtabloqueurs
Syndrome des antiphospholipides : primitif ou maladie lupique systémique
Emboles de cristaux de cholestérol : terrain athéromateux ; biopsie contributive

Les signes associés sont : altération de l'état général avec fièvre, manifestations articulaires, présence d'adénopathies ou d'hépato-splénomégalie.

Les examens complémentaires simples (NFS avec plaquettes et coagulation) permettent de différencier les purpuras hématologiques des purpuras vasculaires.

Au terme de cette étape d'orientation, tout purpura ecchymotique extensif et nécrotique, tout purpura pétéchial aigu associé à un syndrome septique et à des signes hémorragiques des muqueuses, tout purpura thrombopénique sont des formes graves et réalisent une urgence justifiant l'hospitalisation que le médecin doit organiser. Dans ce cadre d'urgence, il peut s'agir d'un syndrome septique grave ou d'un syndrome hémorragique. Le bilan paraclinique urgent à pratiquer est schématisé dans le tableau 5-IV.

Tableau 5-IV **Purpura : bilan en cas de signes de gravité.**

NFS, plaquettes, réticulocytes VS TP, TCA, fibrinogène Créatininémie ASAT, ALAT, phosphatases alcalines Radiographie du poumon Fond d'œil si plaquettes < 10 000/mm^3 Et selon l'orientation : – hémocultures, PL, frottis, goutte épaisse – échographie cardiaque – schizocytes – PDF, D-dimères

PURPURA HÉMATOLOGIQUE

Il s'agit de purpura plaquettaire, dominé par les purpuras thrombopéniques (plaquettes inférieures à 30 000/mm^3), volontiers ecchymotiques et associés à des hémorragies muqueuses et viscérales (reins, rétine). Plusieurs mécanismes sont possibles :

– thrombopénie centrale par défaut de production médullaire (aplasie, leucose) ;

– destruction accrue le plus souvent par un processus immunologique (connectivite, médicaments, purpura thrombopénique idiopathique) ;

– anomalies de la répartition, en particulier par blocage splénique ;

– enfin, utilisation accrue par un phénomène de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Le myélogramme permet de différencier les thrombopénies par destruction ou consommation excessive des thrombopénies par insuffisance de production.

Le purpura des CIVD est de survenue brutale : à l'éruption purpurique pétéchiale succèdent rapidement des placards ecchymotiques, parfois bulleux, à contours géographiques, prédominant sur les extrémités des membres et du visage (nez, oreilles, pommettes).

L'évolution se fait vers une plaque escarrotique témoignant de la nécrose, justifiant après le contrôle de la maladie déclenchante, le recours à la chirurgie de parage et de reconstruction. L'histologie montre la nécrose et les thromboses intravasculaires.

Une maladie infectieuse grave en est habituellement le facteur déclenchant : purpura infectieux suraigu ou purpura fulminans (Photo 5-1) où le germe le plus souvent en cause est le méningocoque ; mais des purpuras fulminans à pneumocoques (malade splénectomisé), à staphylocoques dorés, et à Gram négatif (septicémie, endocardite) peuvent s'observer.



Photo 5-1 **Purpura fulminans.**

D'autres infections peuvent être responsables d'un tableau clinique identique à celui du purpura ecchymotique et gangreneux des CIVD (*voir* Tableau 5-III). Les lésions sont, là encore, consécutives à la formation de thrombus intravasculaires de natures diverses, tandis que les altérations vasculaires sont minimes ou absentes.

Souvent associés à ces étiologies, il faut citer les déficits acquis ou congénitaux en protéine C, possible clef pathogénique combinée à d'autres facteurs, au cours des nécroses cutanées liées aux antivitamines K et au cours des purpuras fulminans.

PURPURA VASCULAIRE

Il ne s'accompagne d'aucune anomalie notable de l'hémostase, sauf inconstamment, d'une augmentation de la fragilité capillaire.

Fragilité capillaire

Il peut s'agir d'une fragilité capillaire responsable d'un purpura non inflammatoire au cours de :

– la corticothérapie au long cours ou spontanément chez le sujet âgé (purpura sénile de Bateman). Le purpura se présente alors comme des ecchymoses du dos des mains et des avant-bras volontiers associées à des cicatrices stellaires spontanées ; il est dû à un défaut de soutien du tissu conjonctif périvasculaire ;

– l'effort (purpura du visage après vomissements ou sanglots chez l'enfant) ou la pression (pose du brassard à tension) ; il s'agit d'un purpura pétéchial ;

– le scorbut (anorexie mentale, conditions socio-économiques précaires) avec de larges ecchymoses ou hématomes des membres inférieurs, associées à une gingivite.

Angiodermite chronique purpurique (purpura dit « dermatologique »)

Il s'agit d'un purpura strictement localisé à la peau, constitué de taches brunes ponctuées d'éléments purpuriques siégeant surtout sur les membres inférieurs. Ces dermatoses purpuriques et pigmentées chroniques ont été décrites sous de nombreuses dénominations. Toutefois, la plus banale est la dermite ocre des membres inférieurs : aux nappes brun noirâtre se surajoutent souvent des télangiectasies, des îlots de dépigmentation et une botte sclérodermiforme. La coexistence d'une atteinte veineuse (varices, maladie post-phlébitique) est fréquente mais inconstante. Dans les autres formes cliniques décrites, les éléments peuvent être des macules marron clair, des papules orangées à rouge-brun, discrètement squameuses et/ou lichenifiées. Ces lésions sont en général groupées, régionales et symétriques. L'étude histologique montre une capillarite superficielle, une hyperplasie endothéliale sans nécrose fibrinoïde de la paroi, un infiltrat périvasculaire fait de lymphocytes et d'histiocytes et un dépôt d'hémosidérine extravasculaire expliquant la teinte brune des lésions. Cette image est en réalité peu spécifique. Les étiologies sont rarement retrouvées : en dehors de l'insuffisance veineuse parfois à l'origine de la dermite ocre, une origine vestimentaire ou le rôle d'une allergie de contact ont été évoqués. Il n'existe pas de traitement réellement efficace. La maladie est récidivante, laissant des séquelles pigmentées qui peuvent disparaître spontanément.

Vascularites

Le cadre des vascularites regroupe des affections disparates ayant un support anatomopathologique commun : lésions nécrosantes ou

inflammatoires des parois vasculaires liées à un mécanisme immunologique. L'individualisation de certaines entités au sein de ce large spectre tient compte de la taille des vaisseaux atteints, de la fréquence des organes touchés ou de l'existence d'anomalies biologiques ou immunologiques. Certaines vascularites apparaissent comme une infection cutanée ou cutanéo-systémique autonome, d'autres s'associent à des maladies d'autre nature.

Le diagnostic repose essentiellement sur des critères histologiques, la peau étant le site le plus accessible à la biopsie à la condition de prélever une lésion récente et infiltrée.

Les lésions associent :

– une inflammation traduite par la présence de leucocytes dans et autour des vaisseaux. Il s'agit la plupart du temps de polynucléaires neutrophiles dont la lyse cellulaire est responsable d'une dispersion de débris nucléaires (leucocytoclasie, polynucléaires neutrophiles à noyau pycnoctique). Dans certains cas, il y a formation d'un granulome caractérisant les vascularites granulomateuses ;

– la nécrose des parois vasculaires avec dégénérescence fibrinoïde ; le gonflement et la prolifération endothéliale peuvent se compliquer de thrombose.

La relative spécificité de l'image anatomique de telle ou telle variété de vascularite dépend de la façon dont vont se combiner entre eux ces différents aspects histologiques élémentaires et de la localisation des lésions sur les artères de gros, de moyen ou de petit calibre ou les veinules post-capillaires.

En immunofluorescence cutanée directe les dépôts de fibrine sont notés dans et autour des vaisseaux ainsi que des dépôts d'immunoglobuline et de complément avec une fréquence plus variable. La valeur de l'immunoflurorescence directe pour le diagnostic de vascularite est médiocre : une immunofluorescence directe peut être négative si la lésion prélevée est apparue depuis plus de 24 heures ; des dépôts d'IgG et de complément peuvent s'observer sur les parois des vaisseaux au cours d'autres maladies cutanées.

Dans certains cas où l'on dispose d'immunoréactants spécifiques, on peut mettre en évidence un antigène particulier (HBs par exemple).

Syndrome clinique

Il existe un syndrome clinique commun aux vascularites.

• Les *signes cutanés* (Photo 5-2) sont dominés par le purpura pétéchial infiltré, mais l'éruption est souvent polymorphe, associée à des nodules dermiques, des macules érythémateuses ou érythémato-œdémateuses pouvant prendre l'aspect de lésions urticariennes fixes, un livedo, des vésiculo-bulles pouvant laisser place à des ulcérations escarrotiques plus ou moins profondes.



Photo 5-2 **Vascularite.**

• Des *signes d'atteinte vasculaire* sont importants à rechercher : nodules sur les trajets vasculaires, abolition de pouls périphériques, phénomène de Raynaud.

• Des *manifestations extracutanées* associent des signes généraux, des arthralgies et des stigmates d'atteinte rénale (protéinurie, hématurie) ou d'atteinte neurologique (neuropathies périphériques).

Classification

Elle tient compte de la taille des vaisseaux atteints (Tableau 5-V).

Vascularites allergiques

Il s'agit d'un vaste groupe, fréquent, où la peau est l'organe préférentiellement atteint. Le substratum anatomique est une angéite leucocytoclasique des petits vaisseaux du derme moyen et superficiel (veinules post-capillaires, capillaires et artérioles) associée à une nécrose des parois vasculaires.

Le purpura infiltré peut s'associer à des nodules et macules érythémateuses pour constituer le tri-symptôme de Gougerot. Les lésions, habituellement multiples, siègent électivement aux membres inférieurs (orthostatisme) mais peuvent être plus diffuses. Volontiers douloureuse, l'éruption s'associe à un malaise général, avec fébricule, un œdème des chevilles, des arthralgies, des manifestations digestives douloureuses

parfois hémorragiques, des signes rénaux ou neurologiques. L'évolution est imprévisible : aiguë, brutale et passagère ou chronique récidivante, le purpura laissant place à une dermite ocre.

Le polymorphisme lésionnel évolutif tient à la variété des causes ou au terrain associé à la vascularite.

Étiologies connues. Dans un certain nombre de cas une étiologie est trouvée dont les principales sont déclinées ci-après.

• *Maladies auto-immunes :* polyarthrite rhumatoïde où peut exister une angéite systémique sévère ; maladie lupique où l'angéite des petits vaisseaux s'observe dans près de 20 % des cas ; connectivite mixte, syndrome de Gougerot-Sjögren, dermatomyosite, polychondrite atrophiante.

• Le *purpura hyperglobulinémique* de Waldenström qui atteint les femmes jeunes est classé à part. Monomorphe et récurrent, il s'accompagne d'une hypergamma-globulinémie, d'une accélération de la vitesse de sédimentation sans hyperfibrinémie ni hyper-alpha-2-globulinémie. Son évolution, volontiers bénigne mais chronique, peut s'accompagner de manifestations auto-immunes.

• *Cryopathies.* Le purpura est le symptôme cutané le plus fréquemment associé à une cryoglobulinémie : le purpura chronique est aggravé par le froid et s'associe à un livedo ou à un acrosyndrome. Sa gravité est liée soit à une atteinte neurologique, soit à une atteinte rénale glomérulaire souvent masquée par l'insuffisance rénale progressive. Si, dans un tiers des cas, le bilan est négatif (cryoglobulinémie idiopathique), ailleurs une autre maladie est associée : gammapathie monoclonale, maladies infectieuses ou auto-immunes. Le virus B et surtout maintenant le virus C des hépatites virales semblent être responsables d'un grand nombre de cryoglobulinémies mixtes.

Tableau 5-V **Classification des vascularites.**

Taille du vaisseau atteint	Vascularites
Vaisseau de petit calibre	Vascularites allergiques ou angéites d'hypersensibilité : – secondaires, – primitives (PR), sans étiologie
Vaisseau de moyen calibre	PAN
Vaisseau de moyen calibre avec granulome	Churg et Strauss Wegener
Gros vaisseau avec artérite à cellules géantes	Takayashu Artérite temporale
Non classable	Maladie de Behçet Maladie de Buerger Maladie de Cogan

• *Hémopathies, affections malignes.* Les observations les plus souvent rapportées concernent les hémopathies malignes : lymphome, syndrome myéloprolifératif, leucémie notamment leucémie à tricholeucocytes. La coexistence d'un cancer viscéral et d'une vascularite est plus rarement rapportée : la responsabilité du cancer est difficile à affirmer du fait des facteurs médicamenteux ou infectieux souvent associés.

• *Infections.* Une vascularite peut s'observer au cours de différentes infections virales, parasitaires ou bactériennes. Les micro-organismes responsables sont très variés : bacilles de Koch, staphylocoques et surtout streptocoques (endocardites), rickettsies, virus des hépatites B et C, VIH.

• *Prise médicamenteuse*. Cette éventualité est souvent surestimée car si de très nombreux médicaments peuvent être incriminés (antibiotiques, sulfamides, anti-inflammatoires non stéroïdiens, dérivés iodés…) leur responsabilité est difficile à prouver. L'angéite est presque toujours cutanée pure.

• *Purpura rhumatoïde (syndrome de Schönlein-Henoch).* Il s'agit de la vascularite la plus fréquente chez l'enfant ou l'adolescent, mais qui peut survenir chez l'adulte. Son tableau est évocateur : début brutal fébrile, précédé d'une infection rhino-pharyngée ; purpura infiltré qui peut s'associer à des lésions en plaques, des lésions urticariennes, un œdème des extrémités y compris du visage mais aussi du scrotum. Aux manifestations cutanées s'associent des polyarthralgies souvent plus liées à l'œdème péri-articulaire qu'à une arthrite vraie ; les signes abdominaux surviennent dans 75 % des cas (douleurs, nausées, vomissements, hémorragies digestives, en règle minimes) ; l'atteinte rénale est présente dans 10 à 40 % des observations et apparaît en règle au cours des trois premiers mois d'évolution (hématurie microscopique, protéinurie principalement, syndrome néphrotique, hypertension artérielle plus rarement) ; une atteinte rénale chronique n'est observée que dans 1,5 à 2 % des cas ; l'atteinte du système nerveux central ou périphérique est exceptionnelle au cours du purpura rhumatoïde de l'enfant. Le purpura rhumatoïde est une maladie à complexes immuns au cours de laquelle des dépôts d'IgA et de C3 sont retrouvés tant au niveau des vaisseaux dermiques (immunofluorescence cutanée toutefois aspécifique et inconstamment positive à IgA) que des glomérules ou d'autres organes. La ponction-biopsie rénale, à la recherche d'une glomérulonéphrite segmentaire et focale, n'est pas nécessaire dans la majorité des cas, mais peut être indiquée si le diagnostic est incertain et devant la persistance et/ou l'aggravation de l'atteinte rénale. Le diagnostic du purpura rhumatoïde repose uniquement sur des critères cliniques car il n'existe aucun test biologique spécifique de la maladie. L'évolution est habituellement favorable après une ou plusieurs poussées ne justifiant pas de traitement particulier hormis le repos. La surveillance doit être prolongée surtout s'il existe une hématurie ou une protéinurie.

Étiologie inconnue. Très souvent, l'étiologie de la vascularite allergique reste inconnue (30 à 40 % des cas chez l'adulte), les malades devant être surveillés avec des bilans sanguins, rénaux et surtout immunologiques.

Cas particulier. On peut rattacher au groupe des angéites d'hypersensibilité l'*erythema elevatum diutinum*. Il s'agit d'une affection chronique et rare, caractérisée par la survenue dans un contexte fébrile de papules, plaques et nodules rouges, violacés ou jaunâtres, répartis de façon symétrique sur les faces d'extension des membres et des extrémités. Des manifestations rhumatismales sont fréquemment signalées. Histologiquement il existe une angéite leucocytoclasique associée à un infiltrat dermique d'une grande densité composée essentiellement de polynucléaires. L'étiologie reste mystérieuse et la maladie répond bien aux sulfones.

En conclusion la variété des causes ou du terrain associée à la vascularite allergique impose de pratiquer devant un tel tableau un bilan minimal (Tableau 5-VI).

La thérapeutique des vascularites allergiques en dehors du traitement étiologique éventuel, est le repos au lit et l'interruption des médicaments non indispensables ; dans les formes où le purpura est récidivant, chronique, la colchicine et/ou les sulfones ont été proposés. La corticothérapie générale seule ou associée aux immuno-suppresseurs n'est envisagée que dans les formes graves, cutanées ou viscérales.

Tableau 5-VI **Bilan à pratiquer devant une vascularite.**

Examen clinique complet
Bilan sanguin et urinaire minimal
NFS, plaquettes
VS
Créatininémie
HLM
Protéinurie/24 heures
Bilan hépatique
Marqueurs hépatite B, C
Protides + électrophorèse
Bilan à compléter si vascularite chronique ou vascularite cutanéo-systémique
Cryoglobulinémie
Anticorps antinoyaux
– antitissu
– anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
Complément et fractions
Immuno-électrophorèse sang et urines

Périartérite noueuse (PAN)

Il s'agit d'une vascularite systémique survenant à tout âge, surtout chez l'adulte, liée à une panartérite des petites artères avec nécrose puis granulome inflammatoire et éventuellement thrombose. Elle paraît le plus souvent primitive mais l'association PAN et antigène HBs est de l'ordre de 40 % sans qu'il soit possible d'individualiser un tableau clinique et une évolutivité des PAN-antigène HBs différents de ceux du groupe exempt d'antigène HBs ; dans d'autres observations, la responsabilité d'un médicament inducteur ou d'une désensibilisation a été évoquée.

Tableau clinique. Les *manifestations cutanées* (25 à 50 % des cas) sont représentées par un purpura pétéchial infiltré ; des nodules cutanés prédominant sur les trajets artériels avec souvent des éléments d'âge différent, douloureux, fugaces, évoluant par poussées successives ; un livedo généralisé inflammatoire ; des ulcérations nécrotiques et gangreneuses, des ecchymoses spontanées, une urticaire, un œdème de Quincke. Ces signes cutanés traduisent l'association fréquente à l'atteinte des artères de moyen calibre de celle des vaisseaux de plus petit calibre. Les *manifestations systémiques* sont également au premier plan : manifestations neurologiques dans deux tiers des cas, avec multinévrite amyotrophiante, atteinte du système nerveux central plus rare et polymorphe ; atteinte pleuropulmonaire (pleurésie, infiltrats) et cardiaque (péricardique, atteinte coronaire, troubles de la conduction) ; atteinte rénale surtout, imprimant une note péjorative (glomérulonéphrite segmentaire et focale avec hypertension artérielle, protéinurie modérée, parfois insuffisance rénale) ; atteinte digestive enfin avec syndromes abdominaux aigus.

Le diagnostic s'appuie sur des examens paracliniques.

• *L'histologie :* la biopsie musculaire ou neuromusculaire dans un territoire atteint cliniquement ou la biopsie cutanée profonde d'un purpura infiltré ou de nodules épidermiques mettent en évidence la panartérite des petites artères avec nécrose et granulome inflammatoire. Le caractère segmentaire des lésions de PAN explique la négativité de certaines biopsies et impose des coupes multiples ou des prélèvements répétés.

• *La biologie :* il existe un syndrome inflammatoire avec vitesse de sédimentation supérieure à 60 millimètres à la première heure dans 75 % des cas ; une hyperleucocytose supérieure à 10 000/mm^3 avec hyperéosinophilie dans la moitié des cas ; les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles peuvent être mis en évidence.

• *Les données angiographiques :* les micro-anévrysmes et les sténoses étagées des artères de moyen calibre sont observées au niveau des

artères digestives et rénales, et leur visualisation par angiographie artérielle sélective ou angiographie numérisée peut être utile au diagnostic et même est impérativement à rechercher si une ponction-biopsie rénale est envisagée.

• *Critères diagnostiques :* en l'absence de confirmation histologique et/ou angiographique, la clinique garde un rôle déterminant. Godeau et Guillevin ont pu établir une liste de critères diagnostiques de la PAN, l'association de 5 critères autorisant le diagnostic et un traitement en l'absence de preuves histologiques ou angiographiques (Tableau 5-VII). Il existe parfois des formes plus limitées, notamment des formes cutanées prédominantes dont le diagnostic repose sur l'histologie des couches profondes de la peau. L'atteinte cutanée, siégeant presque exclusivement sur les jambes, est souvent monosymptomatique ou parfois associée à des arthralgies ou une atteinte neuromusculaire dans le même territoire. L'évolution serait plus bénigne quoique chronique.

La PAN doit être distinguée du tableau de pseudo-PAN des embolies de cholestérol touchant surtout les hommes athéromateux âgés de plus de 50 ans dont les symptômes habituels sont une ischémie des orteils à pouls distaux conservés, un livedo, parfois des nodules sous-cutanés, une hypertension artérielle et une insuffisance rénale progressive. Le diagnostic s'appuie sur la notion d'un facteur déclenchant ayant favorisé la migration des emboles à partir de l'aorte abdominale (intervention, artériographie), la mise en évidence de cristaux de cholestérol au fond d'œil et surtout au niveau des artérioles cutanéo-musculaires. Le pronostic est réservé.

Tableau 5-VII **Critères diagnostiques de la PAN.**

Altération de l'état général
Fièvre
Multinévrite
Asthme grave d'apparition récente
Cardiomyopathie primitive
Purpura infiltré et/ou nodules sous-cutanés
Polyarthrite
Myalgies
Artériopathie distale
Orchite non infectieuse
Néphropathie vasculaire et/ou glomérulaire
Crises douloureuses abdominales
Hypertension artérielle
Accident neurologique central
Syndrome inflammatoire

L'évolution de la PAN reste grave mais curable dans plus de 50 % des cas grâce à un traitement bien codifié reposant sur l'association de la corticothérapie (1 à 2 mg/kg et par jour en traitement d'attaque de 2 à 3 mois) et au cyclophosphamide per os ou en bolus. Dans les formes avec antigène HBs +, la corticothérapie en phase aiguë sera plus brève et associée à des échanges plasmatiques voire dans certains protocoles à des essais de traitements antiviraux.

Angéites granulomateuses

Angéite granulomateuse allergique de Churg et Strauss. Elle se distingue de la PAN par des lésions plus distales touchant les petites artères et les veines avec des infiltrats cellulaires à éosinophiles et des granulomes péri- et surtout extravasculaires à cellules épithélioïdes et géantes. La maladie, qui survient presque toujours sur un terrain allergique, associe à des atteintes multiviscérales similaires à celles de la PAN, un asthme grave qui précède l'angéite de plusieurs années, des infiltrats pulmonaires et une hyperéosinophilie sanguine. Une désensibilisation spécifique est souvent responsable du déclenchement ou de l'aggravation du syndrome. Les localisations cutanées sont souvent précoces : purpura infiltré, lésions urticariennes, nodules. Les biopsies (peau, rein, foie, poumon) peuvent trouver la vascularite, l'infiltrat à éosinophiles et le granulome diversement associés.

Granulomatose de Wegener. Elle paraît mieux définie puisqu'elle débute et prédomine sur les voies aériennes supérieures (sinusite, otite) et le poumon. Elle associe des granulomes nécrosants et ulcérants lymphoplasmocytaires et à cellules géantes à une vascularite nécrosante et une glomérulonéphrite segmentaire et focale dont l'évolution domine le pronostic. Les signes cutanés présents dans près de 25 % des cas sont des nodules, des ulcérations, des lésions nécrotiques pseudo-vésiculeuses dont la biopsie peut contribuer au diagnostic. La mise en évidence d'un anticorps anticytoplasme des polynucléaires est un marqueur immunologique important.

Ces deux angéites granulomateuses cutanéo-viscérales exigent un traitement associant la corticothérapie générale (1 mg/kg et par jour) aux immuno-suppresseurs, notamment le cyclophosphamide.

Chapitre 6

Conduite à tenir devant une dermo-hypodermite aiguë

P. Le Bozec

Une dermo-hypodermite aiguë se définit comme une atteinte inflammatoire primitive de l'hypoderme et du derme sus-jacent dont la durée d'évolution est inférieure à 8 semaines.

Le plus souvent, il s'agit d'une dermo-hypodermite nodulaire aiguë, encore appelée érythème noueux. L'inflammation prédomine au niveau des septums interlobulaires du tissu graisseux sous-cutané. Cette affection est considérée comme une réaction immune tissulaire non spécifique à certains antigènes.

Dans un premier temps, il faut reconnaître l'érythème noueux, ce qui est en général facile sur la seule clinique.

Dans un deuxième temps, et c'est l'étape essentielle, un bilan est effectué à la recherche d'une étiologie. Cependant, malgré une démarche clinique et paraclinique rigoureuse, aucune cause n'est retrouvée dans plus de 50 % des cas.

ÉRYTHÈME NOUEUX

DIAGNOSTIC POSITIF

Il est presque toujours évident cliniquement. Le plus souvent, il s'agit d'une femme (sex-ratio 3/1), adulte jeune (25 à 40 ans).

Il existe habituellement une phase prodromique de trois à sept jours, associant de façon variable, fébricule, altération de l'état général, arthralgies (surtout au niveau des chevilles et des genoux), rhinopharyngite (sans signification étiologique).

Puis, survient l'éruption cutanée faite de nodules sous-cutanés ou nouures :

– inflammatoires (rouges, chauds, douloureux, surtout à la palpation, mais parfois aussi spontanément) ;

– arrondis ou ovalaires, mal limités, séparés par des intervalles de peau saine ;

– fermes, infiltrés, peu mobilisables par rapport aux plans profonds ;

– de taille variable (1 à plus de 5 cm de diamètre) ;

– de nombre variable (2 à plus de 20) ;

– siégeant essentiellement au niveau des membres inférieurs, se localisant avec prédilection sur la face d'extension des jambes (en regard des crêtes tibiales), mais pouvant aussi atteindre les cuisses, les fesses, voire plus rarement les membres supérieurs ;

– de façon bilatérale et à peu près symétrique ;

– d'évolution contusiforme caractéristique, chaque nouure disparaissant en 2 à 3 semaines en prenant les différentes teintes de la biligénie locale (rouge, puis bleu, puis jaune), sans s'ulcérer, sans se fistuliser, sans laisser de dépression cupuliforme ou une quelconque cicatrice.

Il existe volontiers plusieurs poussées successives (favorisées par l'orthostatisme) au cours des 4 à 6 premières semaines, d'où la coexistence d'éléments d'âges différents.

Des signes généraux (fièvre aux alentours de 38 °C, asthénie, arthralgies) sont contemporains des poussées.

Il existe un syndrome inflammatoire biologique non spécifique (vitesse de sédimentation augmentée, hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles discrète, hyper-alpha-2-globulinémie, hypergammaglobulinémie polyclonale, hyperfibrinémie).

La biopsie cutanée est le plus souvent inutile car :

– le diagnostic d'érythème noueux est avant tout clinique ;

– elle ne permet en aucun cas d'orienter le diagnostic étiologique.

Ce n'est que très rarement, dans les cas difficiles où le diagnostic différentiel se pose avec les autres éruptions nodulaires dermo-hypodermiques inflammatoires, qu'une histologie cutanée est effectuée.

La biopsie doit être profonde, chirurgicale, pour atteindre l'hypoderme. Elle confirme le diagnostic d'érythème noueux, en révélant des infiltrats inflammatoires périvasculaires du derme profond et de l'hypoderme (au niveau des septums interlobulaires), initialement à type de polynucléaires neutrophiles puis devenant polymorphes lors de l'évolution ; il n'y a pas de cytostéatonécrose.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Avec les autres éruptions nodulaires dermo-hypodermiques inflammatoires, il est en général facile.

Panniculites

Encore appelées hypodermites lobulaires, elles sont caractérisées par une inflammation primitive des lobules graisseux de l'hypoderme.

Cliniquement, des nodules inflammatoires surviennent en l'absence de phase prodromique au niveau des zones riches en pannicule adipeux (mollets, cuisses, fesses, mais aussi, abdomen, face postérieure des bras) et évoluent en plusieurs mois vers la guérison en laissant la place à une dépression cupuliforme.

L'histologie cutanée révèle une cytostéatonécrose.

Devant un tel tableau, il faut rechercher :

– une affection pancréatique (cancer, pancréatite) dans le cadre d'une maladie de Weber-Christian (les nodules se fistulisent parfois et laissent s'écouler un liquide puriforme stérile) ;

– une maladie lupique (panniculite lupique).

Vascularites nodulaires

Les nodules inflammatoires sont de plus petite taille, se localisent électivement sur la face postéro-latérale des jambes, le long du trajet des vaisseaux, n'ont pas d'évolution contusiforme, mais peuvent persister plusieurs mois ou être le siège d'ulcérations ou de cicatrices. L'histologie retrouve une vascularite touchant les artérioles hypodermiques. Il peut s'agir d'infiltrats granulomateux avec panartérite segmentaire révélant une périartérite noueuse.

Thrombophlébites nodulaires

Les nodules de petite taille, cylindriques, migrateurs, siègent sur les trajets veineux et donnent une sensation de cordon induré à la palpation. L'histologie retrouve une veine thrombosée avec paroi infiltrée de cellules inflammatoires. Elles doivent faire rechercher un cancer profond, une hémopathie, une maladie de Behçet mais le plus souvent sont idiopathiques.

Érythème induré de Bazin

Il s'agit d'une dermo-hypodermite subaiguë, caractérisée par la survenue, surtout chez les femmes jeunes, de nodules mal limités, regroupés en placards rouge cyanique, peu douloureux, durs, froids, au niveau de la partie externe des jambes. Ils évoluent sur plusieurs mois

et peuvent parfois s'ulcérer ou aboutir à des cicatrices atrophiques. Une tuberculose doit toujours être recherchée.

Syndrome de Sweet

Dans sa forme nodulaire, il peut faire parfois évoquer aux membres inférieurs un érythème noueux, d'autant plus que l'éruption est précédée par une phase prodromique avec fièvre et rhinopharyngite et qu'il existe un syndrome inflammatoire biologique. Cependant, souvent, les lésions cutanées atteignent aussi le cou et le visage. De plus, la fièvre et l'hyperleucocytose sont plus importantes. L'histologie est par ailleurs bien différente.

Gommes sous-cutanées

Ces hypodermites subaiguës sont habituellement faciles à reconnaître, l'évolution se faisant vers le ramollissement et l'ulcération. Une syphilis et une tuberculose doivent toujours être recherchées.

Dermo-hypodermites subaiguës sur jambes de stase

Elles réalisent des placards inflammatoires prédominant sur le tiers inférieur des jambes et sont fréquentes.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Il représente l'étape essentielle.

Les causes de l'érythème noueux sont multiples (Tableau 6-I), mais sont dominées par la sarcoïdose et les infections streptococciques.

Le *bilan étiologique*, effectué le plus souvent en ambulatoire, comporte dans tous les cas un interrogatoire soigneux précisant :

– les antécédents (vaccination par le BCG, angine dans les semaines précédentes, entéropathie inflammatoire, etc.) ;

– les signes d'accompagnement (fièvre au long cours, amaigrissement, diarrhée, etc.) ;

– les prises médicamenteuses éventuelles.

Il comporte également un examen clinique complet et un bilan paraclinique d'orientation comportant dans tous les cas :

– radiographie thoracique (c'est l'examen le plus important) ;

– intradermoréaction à 10 unités de tuberculine ;

– test Quantiféron ;

– numération formule sanguine et numération des plaquettes ;

– vitesse de sédimentation ;

– électrophorèse des protides sériques ;

Tableau 6-I **Principales étiologies des érythèmes noueux.**

Sarcoïdose
Infections bactériennes
Streptococcies
Primo-infection tuberculeuse
Yersinioses
Lèpre
Chlamydiæ
Syphilis secondaire
Salmonelloses
Brucellose
Leptospirose
Tularémie
Infections parasitaires
Trypanosomiase
Helminthiases
Infections virales
Grippe
Rougeole
Hépatite virale
Oreillons
Infections mycosiques
Coccidioïdomycoses
Histoplasmose
Médicaments
Entéropathies chroniques inflammatoires
Maladie de Crohn
Rectocolite hémorragique
Maladie de Behçet

– créatininémie ;

– calcémie, phosphorémie, calciurie et phosphaturie des 24 heures ;

– bilan hépatique (transaminases ALAT et ASAT, phosphatases alcalines, gamma-GT, bilirubine totale et conjuguée) ;

– deux dosages successifs (à 15 jours d'intervalle) des anticorps antistreptococciques (antistreptolysine O, antistreptodornase, antistreptokinase) ;

– dosage sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (discuté en première intention) ;

– sérologie des yersinioses (discutée en première intention) ;

– examen ORL avec radiographies de sinus (prélèvement de gorge seulement si point d'appel) à la recherche d'un foyer infectieux streptococcique ;

– examen stomatologique avec panoramique dentaire, à la recherche d'un foyer infectieux streptococcique ;

– bandelettes urinaires et examen cytobactériologique des urines ;

– examen ophtalmologique recherchant un syndrome sec, une uvéite.

Ce bilan sera complété, soit d'emblée, s'il existe des points d'appel cliniques étiologiques, soit ultérieurement, selon les premiers résultats par d'autres examens plus spécialisés.

PRINCIPALES CAUSES

Sarcoïdose

C'est actuellement la cause la plus fréquente d'érythème noueux chez l'adulte jeune en France. Elle touche avec prédilection la femme entre 25 et 40 ans.

L'érythème noueux révèle habituellement une forme de sarcoïdose à début aigu et s'intègre alors dans le syndrome de Löfgren qui est caractérisé par ailleurs par :

– des polyarthralgies, voire des polyarthrites prédominant aux grosses articulations (genoux, coudes et surtout chevilles) ;

– un lymphome hilaire bilatéral à la radiographie thoracique systématique (parfois retardé de 1 à 2 semaines par rapport à la survenue de l'érythème noueux), défini par la présence d'adénopathies médiastinales, bilatérales et relativement symétriques, surtout inter bronchiques, mais souvent aussi, latérotrachéales, de volume variable, mais pratiquement toujours non compressives et donc totalement asymptomatiques ; cet aspect correspond le plus souvent au stade I radiologique et est rarement associé à un infiltrat des champs pulmonaires (stade II radiologique).

Devant cette forte suspicion radioclinique de sarcoïdose, il faut rechercher d'autres arguments parfois présents en faveur de ce diagnostic.

Autres critères diagnostiques

• Signes cliniques orientant vers d'autres localisations viscérales de sarcoïdose (en fait assez rarement associées au syndrome de Löfgren) :

– adénopathies périphériques, les plus fréquentes ;

– hépatomégalie ;
– splénomégalie ;
– uvéite surtout antérieure, voire postérieure.
• Anergie tuberculinique
• Biologiquement :
– syndrome inflammatoire ;
– lymphopénie ;
– hypercalciurie, voire hypercalcémie ;
– hyperuricémie ;
– élévation des phosphatases alcalines ;
– élévation du taux sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (un taux normal n'éliminant toutefois pas le diagnostic).
• Arguments histologiques, les plus importants pour confirmer le diagnostic (granulome épithélioïde et gigantocellulaire) par des biopsies :
– de muqueuse labiale (glandes salivaires accessoires), souvent effectuées, car le plus facilement réalisables ;
– d'autres viscères (bronches, foie, ganglion, peau, etc.), non systématiques (selon l'existence d'un point d'appel clinique).
• Les épreuves fonctionnelles respiratoires avec DLCO ne seront indiquées qu'en cas d'atteinte pulmonaire interstitielle.

La biopsie d'un nodule d'érythème noueux n'a aucun intérêt car elle n'apporte aucun argument en faveur d'une sarcoïdose.

Infections streptococciques

Elles représentent la *deuxième cause d'érythème noueux chez l'adulte jeune en France,* mais leur diagnostic est peut-être parfois porté par excès.

Critères à retenir

• La notion d'une infection pouvant être due au streptocoque hémolytique du groupe A dans les 2 à 3 semaines précédentes :
– angine dysphagiante fébrile (à bien distinguer de la fréquente rhinopharyngite précédant de 3 à 7 jours ou accompagnant l'érythème noueux, indépendamment de toute étiologie) ;
– sinusite ;
– foyer infectieux dentaire ;
– foyer infectieux gynécologique, cutané, etc.
• L'aspect très inflammatoire et la tendance à la desquamation superficielle des nodules.
• Les récidives fréquentes.
• L'élévation significative du taux d'anticorps antistreptococciques dans deux prélèvements effectués à 15 jours d'intervalle.

• Et bien sûr, l'isolement du streptocoque au niveau d'un foyer infectieux.

Primo-infection tuberculeuse

C'est actuellement en France une *cause rare d'érythème noueux*, touchant surtout les immigrés récents, enfants ou adolescents.

Critères à retenir

• L'absence de vaccination par le BCG.
• La notion de contage.
• L'altération de l'état général avec amaigrissement.
• La fébricule traînant aux alentours de 38 °C.
• Les sueurs nocturnes.
• La kératoconjonctivite.
• Le virage récent des réactions cutanées tuberculiniques ou une intradermoréaction à 10 unités de tuberculine phlycténulaire.
• La positivité du test Quantiféron
• Le complexe gangliopulmonaire à la radiographie thoracique ou au scanner thoracique, défini par la présence d'une ou plusieurs adénopathies médiastinales unilatérales associées à une opacité parenchymateuse homolatérale (chancre d'inoculation primaire) ; les adénopathies médiastinales bilatérales sont rares, sauf chez l'immigré, mais elles sont alors le plus souvent asymétriques.
• Découverte (inconstante) de bacilles acido-alcoolorésistants à l'examen direct, ou de bacilles de Koch aux cultures sur milieu de Löwenstein dans des crachats et surtout, des tubages gastriques effectués 3 jours de suite.

Yersinioses

Elles doivent être évoquées devant un tableau digestif aigu associé à l'érythème noueux.

Yersiniose à *Yersinia enterolitica*

L'érythème noueux, survenant surtout chez une femme adulte, est volontiers précédé par un épisode d'entérocolite aiguë associant diarrhée, syndrome dysentérique (douleurs abdominales à type de coliques, ténesme, épreintes, voire selles glairo-sanglantes) et fièvre.

Le diagnostic est confirmé par la coproculture et le sérodiagnostic.

Yersiniose à *Yersinia pseudotuberculosis*

Touchant avec prédilection l'enfant et l'adolescent, elle est caractérisée par l'association à l'érythème noueux d'un syndrome abdominal aigu pseudo-appendiculaire.

Si une intervention était effectuée, serait découverte une adénolymphite mésentérique aiguë.

Le diagnostic est confirmé par le sérodiagnostic, voire par l'histologie et la culture d'une adénopathie mésentérique prélevée lors de l'intervention pour appendicite.

Médicaments

Ils sont rarement responsables d'érythème noueux et il est très difficile de les incriminer de façon formelle

Les principaux médicaments suspectés sont :
– les sulfamides (sulfathiazol) ;
– les iodures ;
– certains antibiotiques ;
– les salicylés ;
– les œstroprogestatifs (très discuté).

Entéropathies inflammatoires

La maladie de Crohn et surtout la rectocolite hémorragique peuvent s'accompagner d'érythème noueux, notamment lors des poussées digestives de la maladie (les récidives sont donc possibles). Ailleurs, il peut être révélateur, survenant avant les premières manifestations digestives. Il est parfois associé à d'autres atteintes cutanées (*Pyoderma gangrenosum*, aphtes, signes carentiels, etc.).

Le diagnostic, suspecté sur la notion de troubles digestifs chroniques (diarrhée, douleurs abdominales, rectorragies…), sera confirmé par la coloscopie totale avec iléoscopie et biopsies multiples.

Autres étiologies (*voir* Tableau 6-I)

Elles sont nombreuses mais rarement en cause. Quelques particularités sont cependant à connaître.

Lèpre

La dénomination classique d'érythème noueux lépreux (ENL) est en fait incorrecte, car il s'agit d'une vascularite nodulaire à prédominance dermique.

L'ENL correspond à une poussée réactionnelle (réaction de type 2) survenant chez un patient ayant une lèpre lépromateuse LL ou BL, notamment lors de la première année de traitement. Les facteurs déclenchants peuvent être une infection, un stress, une modification du traitement.

Les nodules sont très caractéristiques par leur aspect très inflammatoire, voire bulleux ou nécrotique. Leur topographie est diffuse, avec atteinte fréquente des membres supérieurs, voire du visage.

Ils peuvent être associés à une orchite, une uvéite, une névrite, une polyarthrite, voire une glomérulonéphrite.

Maladie de Behçet (photo 6-1)

Les nodules d'érythème noueux doivent être distingués des nodules des phlébites superficielles. Ces derniers ont une disposition linéaire le long des trajets veineux et leur évolution est beaucoup plus prolongée.

Les autres arguments en faveur de ce diagnostic sont :

– aphtose bipolaire ;
– pseudo-folliculite ;
– hypersensibilité aux points de piqûre ;
– uvéite ;
– thromboses veineuses superficielles et profondes ;
– signes neurologiques (méningo-encéphalite, etc.) ;
– oligo-arthrites ;
– origine géographique (bassin méditerranéen, Japon) ;
– HLA B5.

Ornithose-psittacose

Il faut toujours y penser devant un érythème noueux associé à une pneumopathie aiguë.



Photo 6-1 **Pseudo-folliculite (maladie de Behçet).**

Érythèmes noueux dits idiopathiques

Aucune étiologie n'est retrouvée dans plus de 50 % des cas, malgré un bilan complet. Une surveillance régulière s'impose, à la recherche d'une étiologie passée initialement inaperçue.

TRAITEMENT

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Il est le même dans tous les cas.

• Le repos au lit (en décubitus) pendant une dizaine de jours reste la mesure la plus importante, l'orthostatisme favorisant la survenue de nouvelles lésions.

• L'hospitalisation n'est pas indispensable sauf si le repos ne peut être respecté au domicile (femmes ayant des enfants en bas âge, milieu socio-économique défavorisé).

• Un arrêt de travail est parfois nécessaire.

• Dans les formes très inflammatoires ou douloureuses, les salicylés (aspirine 3 g/24 h pendant 7 à 15 jours), la colchicine (1 à 2 mg/j) ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (indométacine 100 à 150 mg pendant 7 à 15 jours) sont proposés.

TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE

Il est essentiel lorsqu'il est possible.

Sarcoïdose

Au cours du syndrome de Löfgren, aucune mesure thérapeutique autre que les mesures symptomatiques précédemment citées n'est indispensable. La corticothérapie générale n'est pas indiquée dans cette forme de sarcoïdose, compte tenu de son pronostic le plus souvent excellent. Ce n'est qu'en cas d'association à certaines autres localisations (uvéite, atteinte cutanée diffuse, hypercalcémie, fibrose pulmonaire, etc.) qu'elle sera indiquée. Une surveillance bi-annuelle, comprenant au minimum, un examen clinique, une radiographie thoracique, un électrocardiogramme, une calcémie, une calciurie et un dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, est la règle jusqu'à la guérison.

Infections streptococciques

Un traitement antibiotique par pénicilline V, en cure parfois prolongée (Oracilline® 3 à 4 millions d'unités par jour pendant au moins 15 jours) ou en cas d'allergie, par synergistine, permet d'éviter les rechutes. D'autres mesures visant à éradiquer le foyer infectieux causal (extraction dentaire, ponction d'un sinus, etc.) sont parfois nécessaires. Dans tous les cas, la recherche d'une protéinurie doit être effectuée et renouvelée 3 semaines plus tard.

Primo-infection tuberculeuse

Un traitement antituberculeux triple ou quadruple est prescrit selon les schémas classiques pour une durée de 6 à 9 mois.

Yersinioses

Le traitement étiologique repose sur l'antibiothérapie par cyclines pendant 15 jours (doxycycline 200 mg/24 h).

Médicaments

Lorsqu'une étiologie médicamenteuse est suspectée, l'éviction est essentielle.

Entéropathies inflammatoires

Le traitement dépend avant tout de l'atteinte digestive associée et repose surtout sur la corticothérapie générale et l'acide 5-amino-salicylique, voire les biothérapies.

Lèpre

Le thalidomide, voire la clofazimine sont le traitement de choix des érythèmes noueux lépreux.

Chapitre 7

Conduite à tenir devant un œdème aigu du visage

P. Le Bozec

L'œdème aigu du visage est un motif fréquent de consultation, habituellement dans un contexte d'urgence, compte tenu de l'inquiétude qu'il provoque. En effet, certaines zones peuvent, comme les paupières (dont le tissu sous-cutané est très lâche) ou les lèvres, augmenter de volume de façon brutale et importante, d'où l'aspect spectaculaire souvent réalisé.

Si le diagnostic positif est en règle générale évident, le problème est avant tout étiologique. En effet, bien que trois tableaux dominent par leur fréquence (dermite de contact, œdème de Quincke, érysipèle), les causes d'œdème aigu du visage sont variées. Elles doivent être reconnues car certaines peuvent mettre rapidement en jeu le pronostic vital. Le plus souvent, un bon examen clinique permet de faire le diagnostic étiologique, puis de mettre en route une thérapeutique adaptée.

EXAMEN CLINIQUE

Un examen clinique stéréotypé permet le plus souvent de reconnaître son étiologie.

Interrogatoire

Il doit toujours préciser les aspects qui suivent.

• Antécédents :

– épisodes identiques chez le patient ou dans sa famille ;

– terrain atopique ;

– diabète ;
– immunodépression ;
– maladie systémique ;
– affection rénale ou cardiovasculaire.

• Circonstances de survenue :
– mode de début brutal ou plus progressif ;
– prise médicamenteuse, vaccination ;
– exploration radiologique (produit de contraste) ;
– exposition solaire ;
– application locale d'un topique ;
– exposition à un produit chimique ou caustique ;
– manipulation intempestive d'un furoncle ;
– rhinite, sinusite, abcès dentaire ;
– dermatose préalable ;
– piqûre d'insecte ;
– traumatisme physique.

• Notion de fièvre. Fondamentale, surtout si elle est élevée (supérieure à 38,5 °C) ou associée à des frissons, à une altération générale, permettant, lorsqu'elle est présente :
– d'éliminer certaines étiologies (eczéma aigu, œdème de Quincke) ;
– de s'orienter vers une pathologie infectieuse (érysipèle, staphylococcie).

• Signes fonctionnels :
– prurit ;
– douleurs (type, siège, date de survenue par rapport à l'œdème) ;
– oculaires (brûlures, larmoiement, baisse de l'acuité visuelle).

Examen physique

Il doit être complet. Au niveau local, il précise les aspects qui suivent.

• Les caractères de l'œdème :
– inflammatoire (érythémateux, chaud) ou blanc, froid (œdème de Quincke) ;
– mou ou induré ;
– unilatéral ou bilatéral.

• La présence ou non d'autres lésions en surface :
– vésicules (regroupées en placards émiettés orientant vers un eczéma aigu, ou de topographie métamérique faisant évoquer un zona) ;
– érosions, suintement, classiques au cours de l'eczéma aigu ;
– bulles (fréquentes lorsque l'œdème est important, et dont les causes sont variables) ;
– pustules faisant suspecter une étiologie infectieuse et notamment une staphylococcie ;

– croûtes mellicériques (en faveur d'un eczéma aigu au décours de la phase de suintement) qu'il convient de bien distinguer d'une impétiginisation, ou croûtes nécrotiques (orientant volontiers vers un zona) ;
– bourrelet périphérique (érysipèle).
• L'existence d'une porte d'entrée :
– furoncle (visage, endonarinaire) ;
– fissure rétro-auriculaire ou narinaire ;
– abcès dentaire.
• L'existence d'une atteinte muqueuse :
– oculaire (rougeur, larmoiement) orientant vers un zona ophtalmique ;
– langue, pharynx.
• L'existence ou non d'adénopathies :
– sous-maxillaires ;
– prétragiennes ;
– cervicales.

Au niveau général, il comporte les éléments qui suivent.
• La prise de la température
• La prise des autres constantes :
– tension artérielle ;
– fréquence cardiaque ;
– poids…
• La recherche de signes cutanés à distance.
• Un examen cardiovasculaire, avec notamment recherche d'œdèmes (membres inférieurs, ascite, etc.).
• Un examen complet de tous les appareils.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Ils ont le plus souvent un intérêt limité.

Seuls la numération formule sanguine (hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, hyperéosinophilie) et un bilan rénal (urée et créatininémie) sont systématiques.

Les autres examens sont avant tout orientés par la clinique.

Une hyperthermie supérieure à 38,5 °C fait pratiquer :
– des hémocultures ;
– un prélèvement au niveau d'une éventuelle porte d'entrée ;
– voire une ponction sous-cutanée (si une cellulite bactérienne est suspectée).

Un cytodiagnostic de Tzanck est effectué au niveau du plancher d'une vésicule en cas de doute avec un zona ophtalmique.

En cas d'eczéma de contact, des tests épicutanés seront programmés à distance de la poussée actuelle.

CAUSES PRINCIPALES

Elles sont ainsi reconnues et traitées sans retard.

Dermites de contact

Elles regroupent, d'une part l'eczéma de contact, d'autre part les dermites caustiques.

Eczéma de contact

Fréquent au niveau du visage, il prend volontiers un aspect aigu, œdémateux avec des lésions :

– érythémateuses, micro-vésiculeuses, puis érosives, suintantes, puis croûteuses mellicériques ;

– regroupées en placards mal limités, à contours émiettés ;

– très prurigineuses ;

– souvent associées à des lésions d'eczéma à distance sur le reste du tégument (éruption seconde).

Il n'y a pas ou peu de fièvre (inférieure à 38 °C), ni d'adénopathies, sauf en cas d'impétiginisation secondaire.

L'allergène responsable est souvent initialement méconnu par le patient. Le diagnostic de présomption repose sur l'interrogatoire, précisant :

– la topographie initiale très localisée des lésions, reproduisant exactement le contact, avec par exemple, l'atteinte initiale des paupières devant faire rechercher un eczéma au vernis à ongles, ou l'atteinte initiale des oreilles, devant faire rechercher un eczéma au nickel ;

– le délai d'apparition de l'éruption par rapport au contact (au minimum une semaine lors du premier contact, puis 24 à 48 heures lors d'un nouveau contact) ;

– la chronologie des récidives.

Si aucun examen paraclinique n'est intéressant lors de la poussée, les tests épicutanés permettront à distance de confirmer ou d'infirmer la responsabilité de l'allergène suspecté.

Il peut s'agir, dans la mesure où les lésions siègent au niveau d'une zone découverte :

– d'un eczéma de contact direct (cosmétiques, topiques médicamenteux) ;

– d'un eczéma de contact allergique aéroporté (atteinte préférentielle du triangle sous-mentonnier et des zones rétro-auriculaires) ;

– d'un eczéma de contact photo-allergique (respect des régions protégées du soleil comme les régions rétro-auriculaires, sous-mentonnière et les paupières supérieures).

Les principaux allergènes de contact environnementaux sont rapportés dans le tableau 20-I p. 177.

Le traitement repose sur les dermocorticoïdes (classiquement de classe III [modérée] au niveau du visage, avec possibilité d'utiliser des classes II [forte] en début de traitement), en crème, initialement en applications biquotidiennes, puis diminuées progressivement sur environ 3 semaines.

Dermite caustique

Secondaire à l'action d'un agent irritant (contact accidentel, professionnel, voire volontaire) sur la peau, elle est caractérisée par :

– un tableau voisin de l'eczéma aigu du visage, avec en plus un œdème plus important, des bulles, voire des lésions nécrotiques ;

– des lésions bien limitées, restant strictement limitées à la zone de contact, sans éruption seconde ;

– des douleurs (sensation de cuisson) plus qu'un prurit ;

– un délai de survenue beaucoup plus rapide des lésions (dans les heures qui suivent le contact).

Comme dans l'eczéma de contact, il n'y a pas ou peu de fièvre.

Cette dermite d'irritation n'est pas toujours facile à distinguer de l'eczéma de contact allergique (délai d'apparition plus tardif par rapport au contact), d'autant plus qu'elle peut favoriser sa survenue, en entraînant une altération de la barrière cutanée (exemple de l'eczéma de contact aux gaz lacrymogènes apparu plus de 24 heures après l'accident, à bien distinguer de la dermite d'irritation aiguë à ce produit survenant dans les heures suivant l'exposition).

Le traitement repose sur l'antisepsie locale et les dermocorticoïdes selon le même schéma que précédemment.

Œdème de Quincke

Encore appelé angio-œdème, c'est une forme clinique profonde sous-cutanée d'urticaire (à laquelle il est d'ailleurs souvent associé), caractérisée par un œdème localisé au niveau de l'hypoderme. Sa physiopathologie fait intervenir des médiateurs vaso-actifs (surtout l'histamine), libérés sous l'action de mécanismes immunologiques (hypersensibilité de type 1 et de type 3) et non immunologiques (les plus fréquents, avant tout pharmacodynamiques).

Cliniquement, il est caractérisé par la survenue brutale de tuméfactions de couleur peau normale ou rosée, mal limitées, de taille variable (1 à 10 cm de diamètre), de consistance ferme, non prurigineuses mais source de tension douloureuse ou de cuisson. Il peut siéger n'importe où, mais atteint avec prédilection le visage, notamment les zones où le tissu sous-cutané est lâche (paupières, lèvres).

Habituellement, il n'y a pas ou peu de fièvre et les adénopathies sont absentes.

Il existe fréquemment des lésions cutanées d'urticaire associées sur le reste du tégument.

Des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée) peuvent parfois s'observer. Toute la gravité de l'affection est liée :

– d'une part, à l'existence possible d'une atteinte muqueuse associée (langue, larynx, pharynx), à rechercher systématiquement et à traiter en urgence, l'œdème de la glotte pouvant rapidement mettre en jeu le pronostic vital (asphyxie) ;

– d'autre part, à l'association possible à un choc anaphylactique (hypotension artérielle sévère, tachycardie importante avec pouls filant, vasodilatation généralisée avec extrémités chaudes).

L'évolution est aiguë, caractérisée par une succession de poussées dont la durée totale est habituellement inférieure à huit jours. Des récidives à distance sont toutefois possibles.

Les causes de l'œdème de Quincke sont les mêmes que celles de l'urticaire (*voir* Tableau 22-I). Devant un premier épisode, le bilan doit être limité et reposer avant tout sur l'interrogatoire et l'examen physique. Ainsi, une cause évidente est parfois retrouvée (médicament, aliment, piqûre d'hyménoptère, infection, etc.). Cependant, dans plus de 50 % des cas, l'enquête étiologique reste négative. Un bilan paraclinique approfondi est toutefois rarement indispensable (sauf si l'examen clinique oriente vers une étiologie particulière), car le plus souvent, l'évolution est rapidement favorable.

En cas d'œdème de Quincke récidivant, débutant tôt dans l'enfance, volontiers compliqué, il faut rechercher, surtout s'il existe des antécédents familiaux identiques, l'exceptionnel œdème angioneurotique héréditaire par déficit en inhibiteur de la C1-estérase. En cas de survenue tardive, il faut penser aux déficits acquis, survenant au cours des maladies auto-immunes, des lymphomes et de certains traitements (notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion).

Le traitement de l'œdème de Quincke repose :

– dans les formes peu sévères sur les antihistaminiques H1, initialement par voie parentérale, puis relayés par voie orale ;

– dans les formes avec atteinte muqueuse, sur l'hospitalisation, toujours indispensable pour la surveillance, les corticoïdes par voie parentérale (relayés dès que possible par la voie orale et rapidement diminués [sur 5 jours]) et les antihistaminiques H1 ;

– en cas d'œdème de la glotte ou de choc anaphylactique, sur l'adrénaline (0,5 à 1 mg par voie sous-cutanée ou intramusculaire), éventuellement associée à d'autres mesures (remplissage macromoléculaire, trachéotomie, etc.), et toujours relayée par les corticoïdes et les antihistaminiques H1.

Érysipèle de la face

Cette dermo-hypodermite œdémateuse aiguë, due au streptocoque bêta-hémolytique du groupe A, est actuellement moins fréquente au niveau du visage qu'au niveau des jambes.

Le diagnostic est clinique, reposant sur les points suivants.

• L'anamnèse :

– début très brutal ;

– hyperthermie sévère (le plus souvent supérieure à 38,5 °C) ;

– frissons ;

– altération de l'état général ;

– porte d'entrée (fissure rétro-auriculaire, rhinite croûteuse, eczéma du visage, etc.).

• Le placard inflammatoire du visage :

– apparu secondairement ;

– érythémateux, rouge violacé ;

– chaud ;

– infiltré, œdémateux ;

– très douloureux ;

– à surface en peau d'orange, parfois recouverte de vésicules ou de bulles ;

– à limites nettes, avec parfois un bourrelet périphérique caractéristique ;

– le plus souvent unilatéral et localisé (surtout aux pommettes) au début ;

– pouvant ultérieurement se bilatéraliser (topographie en ailes de papillon) ;

– voire s'étendre au front et aux paupières ;

– mais respectant la région péribuccale et le menton ;

• L'existence d'adénopathies loco-régionales (prétragiennes, sous-maxillaires).

Les examens complémentaires peuvent aider au diagnostic en révélant :

– une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles ;

– la présence de streptocoque bêta-hémolytique dans le sang, par hémocultures systématiques (10 % des cas) ; au niveau de la porte d'entrée (écouvillonnage d'une croûte narinaire ou d'une fissure rétro-auriculaire) ; au niveau d'une vésicule ou d'une bulle (par ponction) ; voire au niveau du produit de ponction sous-cutanée ;

– une élévation (inconstante) des antistreptolysines O, des anti-streptodornases et des antistreptokinases de 2 prélèvements successifs effectués à 15 jours d'intervalle (intérêt rétrospectif).

En l'absence d'allergie, l'amoxicilline par voie IV ou per os entraîne une guérison rapide.

Autres infections bactériennes

Staphylococcie maligne de la face

Cette affection gravissime, due à une thrombose suppurée d'une veine faciale, parfois étendue au sinus caverneux, est exceptionnelle.

Classiquement, le tableau est caractérisé par une survenue brutale, chez un patient ayant manipulé un furoncle siégeant dans une zone à risque (en dedans d'une ligne joignant les angles externes des yeux aux commissures labiales), d'un placard très inflammatoire, dans un contexte d'altération majeure de l'état général.

• Placard très inflammatoire :

– rouge foncé, lie de vin ;

– très œdémateux ;

– très douloureux ;

– induré ;

– parfois surmonté de pustules ;

– rapidement extensif à toute l'hémiface ;

– sans bourrelet périphérique ;

– avec parfois, un cordon induré (correspondant aux veines thrombosées) palpable sur le front, les paupières et/ou l'angle interne de l'œil ;

– et une turgescence du réseau veineux superficiel.

• Contexte d'altération majeure de l'état général :

– syndrome septicémique (hyperthermie à 40 °C, frissons) ;

– état de choc ;

– avec évolution rapidement mortelle, malgré le traitement antibiotique antistaphylococcique.

Les examens complémentaires peuvent aider au diagnostic :

– isolement du staphylocoque (prélèvement local, hémocultures) ;

– hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

Staphylococcie de la face

Ce terme est de loin préféré au précédent, car il désigne une entité beaucoup plus fréquente. Il s'agit d'un placard inflammatoire du visage, dont les caractéristiques sémiologiques sont voisines du précédent (hormis les veines faciales thrombosées, non retrouvées). Il survient, lui aussi, le plus souvent après manipulation d'un furoncle. Cependant, l'état général est conservé et l'hyperthermie bien tolérée. L'évolution est favorable sous antibiothérapie antistaphylococcique.

Kyste trichilemmal surinfecté du visage

Il est souvent difficile à distinguer, sur la seule inspection, d'une staphylococcie de la face. En effet, il s'agit d'un placard inflammatoire

du visage, parfois centré par une lésion rénitente, pouvant en imposer pour un furoncle. Cependant, l'interrogatoire confirme qu'il ne s'agit pas d'une lésion récente (comme pourrait l'être un furoncle), mais d'une lésion kystique ancienne, remontant à plusieurs mois ou années. Sa consistance pâteuse, la mise en évidence d'un minuscule orifice laissant sourdre de façon intermittente, une substance jaunâtre, d'odeur rance, tout à fait caractéristique, permettent d'affirmer la nature sébacée du kyste. Un traitement antibiotique par voie générale (synergistine) associé à une antisepsie locale permet un refroidissement des lésions. Une exérèse chirurgicale du kyste sera prévue à distance.

Infections focales

Un œdème inflammatoire du visage, parfois important, peut être contemporain d'une sinusite, d'une infection dentaire, voire d'une autre infection loco-régionale, qu'il convient donc de rechercher systématiquement. À part, chez l'enfant, une urgence, l'ethmoïdite aiguë, elle est pratiquement toujours due à *Haemophilus influenzae*. Elle est caractérisée par la survenue au décours d'une rhinopharyngite, d'une hyperthermie sévère à 39 °-40 °C et d'un œdème palpébral, prédominant à l'angle interne de l'œil et à la paupière supérieure. La conjonctive est normale. Le plus souvent, il n'y a pas de pus dans les fosses nasales, qui sont simplement inflammatoires d'un côté. La radiographie de sinus confirme le diagnostic en révélant une opacité ethmoïdo-maxillaire homolatérale. Si le traitement antibiotique est habituellement suffisant, la survenue d'une mydriase, d'une anesthésie cornéenne ou d'une paralysie des oculomoteurs doit faire craindre une collection suppurée intra-orbitaire et impose le drainage chirurgical en urgence.

Lèpre

Un œdème du visage n'est pas rare, notamment au cours des réactions de réversion.

Zona ophtalmique

C'est une cause non rare d'œdème inflammatoire aigu du visage, notamment chez le sujet âgé ou chez l'immunodéprimé. Le diagnostic n'est pas toujours évident à la phase initiale, prévésiculeuse. Devant un placard érythémateux et œdémateux du visage, les principaux arguments cliniques en sa faveur sont les suivants.

• Des douleurs orbitaires ayant précédé l'éruption.

• La topographie strictement unilatérale, métamérique, des lésions :

– branche frontale (paupière supérieure et front) ;

– branche lacrymale (moitié externe de la paupière supérieure, région temporale et conjonctive bulbaire) ;

– branche nasale externe (racine du nez, angle interne de l'œil et conjonctive) ;

– branche nasale interne (aile du nez, partie antérieure de la cloison).

• La présence de vésicules, à liquide clair, regroupées en bouquets, se rompant en quelques jours pour laisser la place à des croûtes hémorragiques, voire nécrotiques.

• L'atteinte oculaire (surtout en cas de zona de la branche nasale), parfois suspectée devant un œil rouge, ailleurs plus discrète et à dépister par un examen ophtalmologique systématique.

• L'hyperthermie modérée, variant entre 37,5 et 38,5 °C.

En cas de doute, le diagnostic est confirmé par :

– le cytodiagnostic, à partir du frottis obtenu par raclage du fond d'une vésicule, permettant de mettre en évidence en quelques minutes l'effet cytopathogène commun aux virus du groupe herpès varicelle-zona (cellules ballonisantes multinucléées de Unna) ;

– la culture virale, dont les résultats sont plus tardifs.

Le traitement repose, chez le sujet immuno compétent, sur le valaciclovir (Zelitrex®) per os à la posologie de 2 comprimés à 500 mg 3 fois par jour pendant 7 jours (à débuter au plus tard dans les 72 heures suivant les premières manifestations cutanées).

Autres infections virales

Un œdème et un érythème du visage (aspect bouffi) sont habituels au cours de la rougeole, du mégalérythème épidémique et d'autres viroses.

Infections parasitaires

• **Trichinose.** Un œdème du visage prédominant dans la région périorbitaire associé à une hyperthermie, une diarrhée, des myalgies et une faiblesse musculaire, doit faire rechercher une trichinose, s'il existe une hyperéosinophilie importante. La notion de consommation récente de viande de cheval ou de sanglier, l'élévation des enzymes musculaires et surtout, la sérologie, confirment le diagnostic.

• **Trypanosomiase.** Un œdème du visage associé à une hyperthermie, une splénomégalie, une hépatomégalie, des adénopathies cervicales postérieures et des lésions cutanées érythémateuses, prurigineuses et fugaces, doivent faire évoquer le diagnostic, si le patient revient d'une zone d'endémie. Ce dernier est confirmé par la mise en évidence du trypanosome dans le suc de ponction ganglionnaire ou sur un frottis sanguin.

• **Toxocarose.**

Accidents de photo-sensibilité

Au décours d'une exposition solaire, parfois modérée (prise de médicaments photo-sensibilisants ou contact avec certains topiques ou végétaux), survient un œdème érythémateux, parfois vésiculobulleux du visage. Des lésions du même type touchent d'autres zones photo-exposées (dos des mains, avant-bras, décolleté). Il n'y a en règle générale pas ou peu de fièvre.

Maladies de système

Maladie lupique

Un œdème inflammatoire du visage peut survenir, relativement brutalement, dans le cadre d'une poussée cutanée aiguë de lupus érythémateux systémique. D'autres manifestations cutanées, viscérales, biologiques et immunologiques permettent habituellement de faire facilement le diagnostic.

Dermatomyosite

Un érythème et un œdème du visage, de survenue rapide, peuvent représenter une forme de début de cette affection. La prédominance des signes au niveau des paupières, la couleur violine (érythème lilacé des paupières), l'érythème en bandes du dos des mains, l'atteinte péri-unguéale, et les signes musculaires permettent le diagnostic.

Causes traumatiques

Tout traumatisme du massif facial peut entraîner un œdème important du visage, mais le contexte rend alors le diagnostic évident.

Causes tumorales

Certaines tumeurs (maladie de Kaposi, lymphomes, cancer ORL, etc.) peuvent être responsables, lors de leur extension, au niveau du visage, d'un œdème d'installation relativement brutale.

Chapitre 8

Conduite à tenir devant un intertrigo

P. Le Bozec

L'intertrigo, motif fréquent de consultation en dermatologie, se définit comme une atteinte inflammatoire des plis. Il est caractérisé par une lésion élémentaire constante, l'érythème. Tous les plis, qu'ils soient grands (inguinaux, interfessier, axillaires, sous-mammaires) ou petits (interdigito-palmaires, interorteils, ombilic, rétro-auriculaires, commissures labiales, etc.) peuvent être atteints, de façon isolée ou associée. Le diagnostic positif est toujours évident.

Le vrai problème est représenté par le diagnostic étiologique. En effet, si celui-ci est souvent facile, compte tenu du siège de l'intertrigo, de l'aspect clinique, des éventuelles autres lésions cutanées à distance et de l'anamnèse, il peut être plus difficile, notamment lorsque les lésions sont modifiées par la macération et le frottement (très fréquents au niveau des plis).

La reconnaissance d'une cause est toutefois indispensable à la réalisation d'un traitement adapté. Les causes sont nombreuses, dominées par les infections, en particulier mycosiques.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Il repose avant tout sur l'examen clinique. Quelques examens complémentaires orientés vont secondairement permettre de confirmer le diagnostic.

Interrogatoire

Il précise l'anamnèse.

• Antécédents :

– dermatologiques (psoriasis, atopie, etc.) ;

– non dermatologiques (diabète, immunodépression, etc.) ;

– familiaux (psoriasis, maladie de Hailey-Hailey, dermatite atopique, etc.) ;

– dans l'entourage (cas identiques).

• Mode de vie :

– profession ;

– défaut d'hygiène, sport, macération, frottement ;

– savon utilisé (pH acide 7) ;

– type de lessive ;

– grossesse.

• Prise de médicaments :

– antibiothérapie générale récente ;

– corticothérapie générale, immuno-suppresseurs ;

– œstroprogestatifs ;

– application de topiques sensibilisants ou irritants.

• Signes fonctionnels :

– prurit ;

– brûlure, cuisson.

• Ancienneté des lésions et leur extension

Examen physique complet

Il note deux éléments.

• Principales caractéristiques de l'intertrigo :

– siège ;

– bilatéral, symétrique ou unilatéral ;

– lésions élémentaires : vésicules (eczéma, dermatophytie), micropustules (candidose), etc. ;

– coloration ;

– desquamation ;

– extension centrifuge ou non ;

– limites nettes ou contours émiettés.

• Éventuelles anomalies associées :

– intertrigo d'un autre pli ;

– autre lésion cutanée ;

– atteinte du cuir chevelu, des ongles ou des muqueuses ;

– obésité ;

– anomalie viscérale.

Bilan paraclinique

Les examens complémentaires ne sont pas toujours indispensables, car le diagnostic étiologique est avant tout clinique. Peuvent être demandés :

– prélèvement mycologique (examen direct et cultures) ;
– prélèvement bactériologique (examen direct et cultures) ;
– biopsie cutanée (assez rarement nécessaire).

ÉTIOLOGIE DES INTERTRIGOS ET LEUR TRAITEMENT (TABLEAU 8-I)

Tableau 8-I **Principales étiologies des intertrigos selon leur topographie.**

Plis inguinaux
– Dermatophytes, surtout – *Candida albicans* – Eczéma de contact – Dermite caustique – Psoriasis – Érythrasma et intertrigos microbiens – Dermite séborrhéique (chez l'immunodéprimé) – Dermatite atopique (rarement) – Maladie de Hailey-Hailey
Plis axillaires
– Eczéma de contact – Dermite caustique – Dermite séborrhéique – Psoriasis – Érythrasma et intertrigos microbiens – Candida albicans – Dermatophytes – Maladie de Hailey-Hailey – Dermatite atopique (rare)
Plis interfessier et sous-mammaires
– *Candida albicans*, surtout – Eczéma de contact – Dermite irritative – Psoriasis – Érythrasma et intertrigos microbiens – Dermite séborrhéique – Dermatite atopique (rare)
Plis interdigito-plantaires
– Dermatophytes, surtout – *Candida albicans* – Bactéries – Psoriasis

Tableau 8-I (*suite*)

Plis interdigito-palmaires
– *Candida albicans*, surtout – Eczéma de contact – Dermite caustique – Bactéries – Dermatophyte, très rare – Ne pas oublier la gale
Ombilic
– *Candida albicans*, surtout – Psoriasis – Bactéries
Commissures labiales
– *Candida albicans*, surtout – Eczéma de contact – Syphilis secondaire – Maladie de Crohn

Intertrigos dermatophytiques

On distingue les intertrigos des grands et des petits plis.

Au niveau des grands plis

Le sexe masculin est le plus souvent atteint, après la puberté (adulte jeune).

L'intertrigo siège avec prédilection au niveau des plis inguino-cruraux et beaucoup plus rarement, au niveau axillaire.

L'atteinte est presque toujours bilatérale et symétrique, mais peut parfois prédominer d'un côté.

L'aspect clinique est caractéristique :

– prurit, souvent net ;

– présence de lésions élémentaires vésiculeuses ;

– placard érythémateux, d'extension centrifuge, surtout au niveau de la face interne des cuisses mais aussi au niveau du scrotum, débordant plus le pli (dont le fond est normal, sans fissure) que dans les candidoses ;

– bordure nette, bien limitée, polycyclique, circinée, surélevée, vésiculeuse et squameuse ;

– amélioration centrale avec fond du pli bistre, plus pâle, finement squameux.

Devant un tel tableau, il faut toujours rechercher une autre localisation dermatophytique, notamment un intertrigo interorteils (présent dans 40 à 50 % des cas). En effet, ce foyer est souvent à l'origine de l'intertrigo inguinal (auto-inoculation).

Le prélèvement mycologique n'est pas systématique si le diagnostic clinique est évident. Il devient indispensable dans les formes non typiques ou rebelles. Effectué en périphérie de la lésion (au niveau de la bordure), il révèle :

– à l'examen direct, des filaments mycéliens ;

– aux cultures sur milieu de Sabouraud (2 à 4 semaines), des dermatophytes anthropophiles (surtout *Trichophyton rubrum* et parfois chez l'adolescent, *Epidermophyton floccosum*).

Le traitement local seul est suffisant, lorsqu'il s'agit d'un intertrigo dermatophytique isolé vu dans sa première poussée. Il repose avant tout sur les topiques imidazolés, sous forme de crème, de poudre ou de lotion. Les critères de choix dépendent des habitudes du prescripteur, mais il faut actuellement privilégier, compte tenu d'une meilleure compliance, les antifongiques s'appliquant une seule fois par jour (bifonazole, kétoconazole, sulfonazole, etc.). Leur tolérance est le plus souvent excellente. La durée du traitement doit être au minimum de 3 semaines, mais elle est souvent de 1 mois (surtout avec *Trichophyton rubrum*), en raison des échecs fréquents pour des durées plus brèves.

En cas de macération importante, le traitement antimycosique peut être précédé, à la période initiale, par un traitement antiseptique (actif sur une éventuelle surinfection bactérienne).

L'adjonction d'un traitement par voie générale ne devient nécessaire qu'en cas :

– d'association à un intertrigo interorteils ou à une autre localisation dermatophytique (dont il ne faut pas oublier le traitement local) ;

– de forme récidivante ou résistante à un traitement local.

Il repose, soit sur la terbinafine, 1 cp à 250 mg (seulement chez l'adulte) pendant 4 semaines, avec surveillance de la numération formule sanguine, de la numération des plaquettes et des transaminases au bout d'un mois soit sur la griséofulvine per os, 1 g/j chez l'adulte, 20 mg/kg et par jour chez l'enfant, en deux prises, au milieu des repas, en présence d'un aliment gras pendant 4 semaines.

Au niveau des petits plis

L'origine dermatophytique doit, par argument de fréquence, être suspectée en premier lieu, devant tout intertrigo interdigito-plantaire. Encore appelé « pied d'athlète », il se rencontre dans toutes les circonstances favorisant la macération, notamment chez les sportifs.

Il siège surtout au niveau du 4e espace interorteils, mais l'atteinte peut être plus diffuse (avec habituellement respect du 1er espace).

L'aspect clinique est stéréotypé :

– plaque blanc nacré, fissuraire au fond du pli, macérée ;

– d'extension centrifuge sur le dos du pied ou la voûte plantaire ;

– avec en périphérie, décollement lamellaire, et présence de vésicules ;

– derme sous-jacent rosé ;

– prurit inconstant.

Une autre localisation dermatophytique doit toujours être recherchée, en particulier une atteinte unguéale (gros orteil).

Le prélèvement mycologique est rarement indispensable. Il retrouverait, s'il était effectué, surtout *Trichophyton rubrum* et *Trichophyton interdigitale*.

Le traitement est essentiellement local et repose sur l'application quotidienne de dérivés imidazolés (crème, poudre ou lotion) pendant 3 à 4 semaines. Il ne faut pas oublier de désinfecter les chaussures (topique imidazolé en poudre). Ce n'est qu'en cas d'atteinte unguéale associée, que l'on discute un traitement général. Il est justifié en cas d'atteinte matricielle et ne sera prescrit que si le prélèvement mycologique, alors indispensable, revient positif. Il repose sur la terbinafine, à la posologie de 250 mg/j pour une durée de 3 à 6 mois (éventuellement en association à un vernis antifongique) et sous contrôle régulier (tous les mois, les deux premiers mois) de la numération formule sanguine, de la numération des plaquettes et des transaminases.

Intertrigos candidosiques

Candida albicans, parfois saprophyte au niveau des muqueuses, est toujours pathogène au niveau cutané.

La femme est le plus souvent atteinte. Certains facteurs favorisants locaux (humidité, macération, hygiène défectueuse, utilisation de savons à pH acide, anite ou vulvovaginite à Candida, diarrhée récente) ou généraux (obésité, grossesse de plus de trois mois, diabète, immunodépression, antibiothérapie générale, contraceptifs oraux, corticothérapie, chimiothérapie antinéoplasique) doivent toujours être recherchés.

Au niveau des grands plis

Tous les grands plis peuvent être touchés, en particulier les plis inguinaux (surtout chez le diabétique), le pli interfessier et les plis sous-mammaires. L'atteinte est souvent bilatérale et symétrique.

L'aspect clinique habituel est celui d'un placard :
– prurigineux ou entraînant une sensation de brûlure ou de cuisson ;
– érythémateux, rouge sombre, lisse, vernissé et humide ;
– débordant le pli de façon symétrique ;
– dont le fond est fissuraire, macéré, volontiers recouvert d'un enduit blanc crémeux ;
– avec en périphérie des limites peu nettes, une bordure émiettée, une collerette épidermique décollée et présence de lésions élémentaires à type de pustules (ou de vésiculo-pustules) ;
– avec, en peau saine avoisinante, présence de petits îlots érythémateux, avec pustules et collerette d'épiderme décollé (une extension profuse sur les fesses et le dos est parfois notée chez les patients alités, notamment en milieu hospitalier).

Devant un tel tableau, le diagnostic est cliniquement évident. Il faut rechercher une autre localisation candidosique, notamment, une anite ou une vulvovaginite.

Le prélèvement mycologique, s'il est effectué (au niveau des dépôts blanchâtres et des pustules), révèle :
– à l'examen direct : des levures ou des pseudo-filaments mycéliens ;
– aux cultures sur milieu de Sabouraud (2 à 4 jours), la présence de colonies de *Candida albicans*.

Le traitement, outre la suppression des facteurs favorisants, est essentiellement local, comportant l'utilisation de savons à pH neutre ou alcalin, et un traitement par topiques imidazolés pendant 3 semaines, selon les mêmes modalités que pour les dermatophytes. Le traitement par voie générale (amphotéricine B orale 1 cuillère à café 3 fois par jour à 1 h 30 de distance des repas pendant 15 jours) n'est indiqué qu'en cas de récidive ou de foyer digestif associé (notamment en cas d'anite et d'intertrigo interfessier). Dans tous les cas, il ne faut pas oublier de traiter une autre localisation de la candidose telle une vulvovaginite.

Au niveau des petits plis

Tous les petits plis peuvent être atteints (interorteils, interdigitaux, ombilicaux, rétro-auriculaires, commissures labiales…). Leur description clinique est identique à celle des grands plis. Le diagnostic est souvent facile, devant certaines localisations où l'atteinte candidosique est préférentielle (ombilic, commissures labiales, plis interdigitaux).

En effet, devant un intertrigo interdigito-palmaire, l'origine candidosique doit être évoquée en priorité, surtout s'il s'agit du troisième espace (mais tous les espaces peuvent être atteints, sauf en général le premier) et s'il existe un facteur local favorisant (humidité, manipulation de produits sucrés, de détergents [pâtissiers, ménagères, plongeurs…]).

Il faudra toujours rechercher une atteinte unguéale associée, débutant volontiers au niveau d'un bord latéral, et l'association à un périonyxis.

Une perlèche candidosique doit toujours être évoquée devant une petite plaque érythémato-squameuse, triangulaire, fissuraire des deux commissures labiales, surtout s'il existe des facteurs locaux favorisants (édentation, port d'une prothèse dentaire, trouble de l'articulé dentaire, tic de léchage, mauvaise hygiène bucco-dentaire, xérostomie d'origine médicamenteuse). Une atteinte associée de la muqueuse buccale (muguet) doit alors être systématiquement recherchée. D'autres localisations sont beaucoup plus rares, comme les espaces interdigito-plantaires (où le dermatophyte prédomine). Dans cette topographie, le *Candida* siège surtout au niveau des premiers espaces (mais tous les espaces peuvent être atteints).

Quant au traitement, il est identique à celui des grands plis.

Intertrigos bactériens

Érythrasma

C'est l'intertrigo bactérien le plus fréquent.

• Il est dû à une bactérie à Gram positif, *Corynebacterium minutissimum*.

• Il atteint l'homme avec prédilection.

• Il siège préférentiellement au niveau des plis inguino-cruraux et à la face supéro-interne des cuisses. Il se localise parfois sur les plis axillaires et très rarement sur les espaces interdigito-plantaires.

• Il réalise une plaque arrondie ou ovalaire :

– non prurigineuse ;
– brun chamois ou bistre, uniforme ;
– finement squameuse, d'aspect velouté ;
– non vésiculeuse ;
– de plusieurs centimètres de diamètre ;
– uni- ou bilatérale ;
– à bords nets, curvilignes.

L'examen en lumière de Wood retrouve une fluorescence rouge corail.

Le prélèvement bactériologique avec culture permet d'isoler *Corynebacterium minutissimum*.

Le traitement est le plus souvent local et repose sur les dérivés imidazolés ou l'érythromycine locale. Des mesures d'hygiène adjuvantes (port de vêtements larges, séchage des plis) sont toujours nécessaires. Dans les formes disséminées ou récidivantes, un traitement général par érythromycine per os (2 g par jour pendant 10 jours) peut être utile.

Autres intertrigos bactériens

Ils sont surtout dus au staphylocoque, mais aussi au streptocoque, voire à des bacilles à Gram négatif.

• Le terrain favorisant est représenté par une mauvaise hygiène, des microtraumatismes, une obésité et un diabète. Ils sont rarement isolés et compliquent le plus souvent une dermatose sous-jacente (candidose, dermite de contact…).

• Ils entraînent une sensation de brûlure ou un prurit.

• Ils réalisent des placards érythémateux, suintants, avec en périphérie des lésions impétiginisées à type de bulles, de pustules, d'érosions croûteuses polycyclines ou de croûtes. Il existe souvent des lésions à distance.

• Le prélèvement bactériologique confirme le diagnostic.

Le traitement est essentiellement local (antiseptiques et antibiotiques locaux pendant 5 jours) et général en cas d'atteinte extensive ou fébrile (antibiothérapie de type pristinamycine : Pyostacine®, 2 g par jour pendant 10 jours en 2 prises).

Dermite caustique

Elle est déclenchée par l'application inopinée de topiques locaux (antiseptiques externes, cosmétiques, savons insuffisamment rincés), ou par le contact accidentel avec une substance caustique (par exemple, diffusion à travers une poche de pantalon du contenu d'une bombe d'autodéfense).

• Les grands plis sont touchés avec prédilection.

• Une sensation de brûlure est fréquente.

• L'aspect est celui d'un placard, volontiers unilatéral, rouge brillant, fripé, avec parfois des vésiculo-bulles (brûlures du premier degré), voire une ulcération.

• Les limites sont nettes, les lésions restant strictement localisées à la zone de contact.

En cas de doute diagnostique, une histologie cutanée est effectuée et retrouve une nécrose de l'épiderme avec augmentation de l'épaisseur de la couche cornée, sans œdème dermique.

Le traitement fait appel aux antiseptiques locaux ou au nitrate d'argent en solution aqueuse à 1 % (suintement), voire aux dermocorticoïdes (contre-indiqués en cas d'ulcération ou de nécrose).

Eczémas

Eczéma de contact

Les facteurs étiologiques sont multiples (sous-vêtements, vêtements, lessives, savons, parfums, cosmétiques, antiseptiques, antibiotiques locaux, etc.).

• Les lésions siègent essentiellement au niveau des grands plis (zones de frottement), mais peuvent aussi toucher le sillon rétro-auriculaire (branches de lunettes), les commissures labiales, etc.

• Le prurit est souvent net.

• Les lésions élémentaires d'eczéma sont présentes : érythème, œdème, vésicules, suintement et desquamation.

• L'aspect clinique est caractéristique :

– nappes érythémateuses, vésiculeuses, érosives ;

– suintantes dans les formes aiguës, lichénifiées, sèches, dans les formes chroniques ;

– à limites peu nettes (contours émiettés) ;

– initialement localisées à la zone de contact, puis secondairement étendues à distance (éruption seconde).

Le diagnostic est avant tout clinique et la biopsie cutanée, rarement nécessaire. Elle retrouverait : exosérose, exocytose, spongiose et parakératose.

Les tests épicutanés effectués à distance permettent de confirmer la responsabilité d'un allergène suspecté cliniquement.

Le traitement repose sur les antiseptiques locaux et surtout sur les dermocorticoïdes. Au niveau des plis, on utilise préférentiellement les dermocorticoïdes de niveau II ou III en gel ou en crème (classe modérée à forte). L'éviction de l'allergène causal est, à chaque fois que possible, indispensable.

Dermatite atopique

L'aspect clinique est identique à celui de l'eczéma de contact. Il existe surtout :

– des antécédents personnels ou familiaux d'atopie (asthme bronchique, rhinite allergique, conjonctivite, dermatite atopique) ;

– une atteinte élective de certains plis (sillons rétro-auriculaires, plis de flexion et notamment plis des coudes et creux poplités), l'atteinte des autres plis étant possible mais plus rare ;

– un prurit important ;

– la notion d'éruption récidivante et/ou chronique, par poussées ;

– une xérose cutanée importante.

Le traitement repose sur les antiseptiques et les dermocorticoïdes lors des poussées, et l'hydratation cutanée hors des poussées. Il ne faut pas oublier que les dermocorticoïdes sont contre-indiqués chez le nourrisson, au niveau des langes (plis inguinaux et interfessier), en raison du risque de granulome glutéal.

DERMITE SÉBORRHÉIQUE

Chez le nourrisson

Dans les premières semaines de vie (2 à 10 semaines), la topographie est bipolaire : dermite du siège (érythème fessier) et parakératose

du cuir chevelu avec érythème gras du visage respectant les joues. L'atteinte des plis est secondaire (ombilic, creux axillaires, plis cervicaux antérieurs, sillons rétro-auriculaires).

Le traitement repose sur les antiseptiques locaux et les dérivés imidazolés.

Chez l'adulte

Les lésions prédominent au niveau des sillons nasogéniens. Elles peuvent parfois, notamment chez l'immunodéprimé, être profuses et toucher d'autres plis (inguinaux, axillaires, sous-mammaires…).

Le diagnostic doit être évoqué devant :

– des lésions érythémato-squameuses, non suintantes, bien limitées, peu ou pas prurigineuses, évoluant par poussées ;

– l'atteinte fréquemment associée des sourcils, de la lisière du cuir chevelu et de la région médiothoracique.

Le diagnostic différentiel avec un psoriasis n'est pas toujours facile. Le traitement repose sur les dérivés imidazolés en topiques : bifonazole (Amycor®), les dermocorticoïdes à titre ponctuel, et les émollients.

Psoriasis

Au niveau des plis, il est encore appelé psoriasis inversé. Son diagnostic est parfois difficile en l'absence de lésions évocatrices à distance. En effet, la lésion élémentaire caractéristique du psoriasis, à type de plaque érythémato-squameuse, est rarement présente au niveau des plis, compte tenu du frottement et de la macération, qui font disparaître les squames.

Le diagnostic repose sur :

– la notion d'antécédents personnels ou familiaux de psoriasis ;

– l'évolution chronique, par poussées ;

– l'absence habituelle de prurit (celui-ci est toutefois possible dans les formes macérées ou surinfectées) ;

– l'atteinte élective de certains plis, comme l'ombilic, le pli interfessier (mais tous les plis peuvent être atteints, notamment, les plis inguinaux, axillaires, sous-mammaires) ;

– l'aspect clinique (plaque rouge vif, lisse, brillante, non squameuse [sauf en périphérie], très bien limitée ;

– et bien sûr, lorsqu'elles existent, la présence d'autres localisations psoriasiques (coudes, genoux, région lombo-sacrée, cuir chevelu, ongles).

Les prélèvements bactériologiques et mycologiques sont en principe négatifs, mais leur positivité ne permet en aucun cas d'éliminer le diagnostic, compte tenu de la surinfection fréquente au niveau des plis.

La biopsie cutanée n'est effectuée qu'en cas de doute, et révèle :

hyperkératose, parakératose, hyperacanthose, papillomatose, exocytose de polynucléaires sans spongiose, constituant des micro-abcès de la couche cornée (Munro et Sabouraud).

Le traitement, dans les formes limitées aux plis, est essentiellement local et repose sur les antiseptiques et les dermocorticoïdes (classes II ou III en crèmes).

Maladie de Hailey-Hailey

Le diagnostic de cette maladie héréditaire, peu fréquente, repose sur :

– la notion d'antécédents familiaux identiques (transmission autosomique dominante) ;
– la survenue habituelle à l'âge adulte ;
– l'atteinte élective des plis axillaires et inguino-cruraux ;
– l'existence possible d'un prurit, voire d'une sensation de brûlure ;
– l'aspect clinique à type de placards érythémato-croûteux, parcourus de rhagades (fissures parallèles) ;
– l'atteinte associée des faces latérales du cou ;
– l'évolution chronique, récidivante ;
– l'histologie cutanée retrouvant un clivage à différents niveaux de l'épiderme par un mécanisme d'acantholyse ;
– la négativité de l'immunofluorescence cutanée directe.

Le traitement repose avant tout sur les antiseptiques et les dermocorticoïdes.

Autres dermatoses rares localisées aux plis

Pemphigus végétant

Il est caractérisé par des lésions macérées, croûteuses, végétantes, prédominant au niveau des plis axillaires, fessiers et inguinaux. Le diagnostic est affirmé par l'histologie et les immunofluorescences directe et indirecte qui donnent des résultats identiques à ceux du pemphigus vulgaire. Le traitement repose sur la corticothérapie générale.

Syphilides végétantes

Le contexte, les autres lésions cutanées et les sérologies tréponémiques redressent facilement le diagnostic.

Localisation cutanée aux plis de la maladie de Crohn

Des lésions ulcérées, linéaires, des commissures labiales, des plis inguino-scrotaux et interfessiers peuvent révéler une maladie de Crohn. L'atteinte digestive est habituelle, mais peut manquer au début. L'histologie (indispensable) retrouve un granulome tuberculoïde.

Histiocytose langerhansienne

Cette maladie, très rare, doit être évoquée devant :
– des petites papules infiltrées, croûteuses, purpuriques, siégeant électivement au niveau des plis rétro-auriculaires, voire au niveau des grands plis (axillaires, inguinaux, péri-anaux) ;
– des lésions ulcérogranulomateuses péri-orificielles.

Syndrome du glucagonome (érythème nécrolytique migrateur)

Ce syndrome paranéoplasique (tumeur du pancréas sécrétrice de glucagon, souvent au stade métastatique) peut débuter au niveau des plis inguinaux. La survenue d'autres plaques érythémateuses, squamo-croûteuses, rouge sombre, d'extension centrifuge et l'atteinte muqueuse permettent le diagnostic.

Acrodermatite entéropathique

Elle réalise un tableau voisin du syndrome du glucagonome, en rapport avec une carence en zinc.

CONCLUSION

L'intertrigo impose une enquête clinique rigoureuse à la recherche d'une étiologie. Des examens paracliniques orientés permettent en règle générale de confirmer le diagnostic suspecté.

Le traitement dépend de la cause. Cependant, dans tous les cas l'adoption de mesures hygiéno-diététiques visant à diminuer la macération sont nécessaires. Une règle fondamentale s'impose : les préparations locales associant plusieurs spécialités d'action différente (antibiotiques, antimycosiques, dermocorticoïdes, voire anesthésiques) sont formellement contre-indiquées, car elles ne sont pas logiques, mais surtout, elles favorisent l'évolution chronique et récidivante des lésions, modifient leur aspect initial (ce qui rend leur diagnostic ultérieur difficile) et exposent à des effets secondaires (sensibilisation aux antibiotiques ou anesthésiques locaux, dépendance ou surinfection due aux dermocorticoïdes).

Enfin, il faut éviter les formes galéniques à type de pommades, au niveau des plis, en raison de leur effet occlusif, favorisant la macération.

Chapitre 9

Conduite à tenir devant une grosse jambe rouge

B. Crickx

Une consultation motivée par une ou des jambes rouges est une situation clinique fréquente. Les étiologies vasculaires et/ou traumatiques sont souvent invoquées en premier. En réalité, les causes sont multiples et le diagnostic est surtout clinique, orienté par un examen clinique complet. Le bilan complémentaire ne peut être schématisé, chaque étiologie nécessitant des examens paracliniques très différents. Ces différentes étiologies sont passées en revue en fonction de l'aspect sémiologique initial. Sur le plan dermatologique, seules sont envisagées les affections dont le tropisme pour les membres inférieurs est net et souvent isolé.

JAMBE ROUGE INFLAMMATOIRE

Il faut penser d'emblée aux étiologies infectieuses qui justifient une antibiothérapie adaptée.

ÉRYSIPÈLE

La grosse jambe rouge aiguë et fébrile doit être synonyme d'érysipèle.

Cette équation est loin d'être encore admise puisque 11 % des érysipèles reçoivent des anti-inflammatoires non stéroïdiens intempestifs et

7 % subissent des explorations dans l'hypothèse d'une thrombophlébite profonde.

L'érysipèle est une dermohypodermite aiguë bactérienne, classiquement streptococcique, s'exprimant sous forme d'un placard inflammatoire localisé, accompagné de signes généraux marqués. Le changement de sa topographie classique (visage) est admis avec siège électif au niveau des membres inférieurs dans l'immense majorité des cas. Tout retard dans la prise en charge thérapeutique est le principal facteur des complications locales. Le streptocoque, tout particulièrement le streptocoque β-hémolytique du groupe A, est reconnu comme étant le germe responsable de l'érysipèle. Le rôle que pouvaient tenir d'autres germes a été mis en évidence, comme les streptocoques d'autres groupes (B et G notamment) ou des staphylocoques.

Le pourcentage de responsabilité précis de ces différents germes ne peut être fourni, mais des études prospectives concluent encore en faveur du rôle prépondérant du streptocoque du groupe A.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'érysipèle est un diagnostic clinique à évoquer devant tout placard érythémateux, œdémateux, chaud, sensible, dans un contexte fébrile. Il s'agit habituellement d'un sujet d'âge mûr qui consulte pour des signes généraux (fièvre à 38-38,5 °C) et surtout des signes locaux qui ont pu parfois être retardés de quelques heures. Le tableau est celui d'une grosse jambe rouge avec un œdème constant sans bourrelet périphérique. Les décollements bulleux, liés à l'œdème, sont notés dans 30 % des cas, un aspect hémorragique ou purpurique dans 13 % des cas, une adénopathie satellite ou une traînée de lymphangite dans 40 % des cas.

Le diagnostic clinique d'érysipèle est ensuite conforté par l'existence d'un des facteurs favorisants suivants :

– une porte d'entrée est retrouvée dans 75 % des cas : soit évidente, qu'il s'agisse d'un ulcère de jambe ou d'une plaie traumatique, soit seulement suspectée dans un intertrigo interorteils qui a pu se fissurer, une dermatose excoriée. En revanche, un bilan ORL ou un prélèvement de gorge sont tout à fait inutiles au cours des érysipèles n'intéressant pas le visage ;

– des facteurs loco-régionaux sont évidents pour les érysipèles des membres inférieurs, dominés par l'œdème (60 %) qu'il s'agisse d'une insuffisance veineuse ou lymphatique, d'une insuffisance cardiaque… Ces dernières années, des facteurs favorisants plus particuliers ont été rapportés (érysipèle après prise de greffe veineuse pour pontage coronarien, érysipèle sur zones irradiées) ;

– des facteurs généraux peuvent être présents (alcoolisme et ses conséquences socio-économiques dans 30 % des cas, diabète (15 %), prescription intempestive d'anti-inflammatoires stéroïdiens ou non (10 %) ;

– l'élimination des diagnostics différentiels cités plus loin.

En revanche, les examens complémentaires sont peu spécifiques, insuffisants au diagnostic ou à résultats retardés, risquant de compromettre le traitement précoce :

– la NFS montre habituellement une hyperleucocytose avec polynucléose supérieure à 10 000 dans les deux tiers des cas et la VS est supérieure à 50 dans la moitié des cas ;

– la biopsie cutanée n'est jamais pratiquée ;

– des prélèvements bactériologiques sont nécessaires au niveau de la porte d'entrée, d'abcès ou de nécrose dans les formes compliquées ou dans les phlyctènes non rompues. Les hémocultures peuvent mettre en évidence une bactériémie. La recherche d'antigènes solubles streptococciques à partir d'une biopsie, d'une ponction de pus, n'est pas réalisée en routine mais semble la meilleure si on veut réaliser un travail prospectif ;

– la recherche d'anticorps anti-enzymes streptococciques est inutile dans cette situation d'urgence diagnostique et peu contributive pour affirmer avec certitude la responsabilité du germe incriminé.

TRAITEMENT

L'érysipèle est une urgence thérapeutique.

Traitement curatif

La pénicilline en monothérapie reste le traitement de référence en première intention et en l'absence de contre-indication. Des formes aiguës avec signes locaux, souvent impressionnants, justifient l'hospitalisation. L'amoxicilline par voie IV est prescrite jusqu'à l'apyrexie et l'amélioration nette des signes locaux (5 à 6 jours) à la dose moyenne de 3 g par jour. Le relais peut être pris par la voie orale pour les 10 jours suivants, la durée totale du traitement pour un premier érysipèle ne devant pas être inférieure à 15 jours classiquement.

En cas d'allergie à la pénicilline, on prescrit pristinamycine par voie orale pendant 15 jours.

Traitement anticoagulant associé

On peut préconiser de ne prescrire un traitement anticoagulant à doses efficaces qu'en cas d'association prouvée à une phlébite ; sinon la prescription au cours des érysipèles de jambe d'une héparine de bas

poids moléculaire à doses préventives est licite en cas d'alitement prolongé, de terrain veineux médiocre ou d'antécédents de phlébite, et ce en l'absence de contre-indication.

Traitements associés

• Éradication de la porte d'entrée.
• Vérification de la vaccination antitétanique.
• Soins locaux antiseptiques en cas de phlyctènes.
• Débridement chirurgical des zones abcédées ou nécrotiques.
• Prévention de l'œdème séquellaire par le port d'une contention élastique précoce.
• Contre-indication des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

ÉVOLUTION

La surveillance de la réponse au traitement est impérative et justifie aussi l'hospitalisation si le traitement et le suivi ambulatoires paraissent d'emblée difficiles. Traité, l'érysipèle est en effet d'évolution favorable avec apyrexie au 2ᵉ jour de traitement tandis que l'amélioration des signes locaux est un peu retardée vers le 3ᵉ-4ᵉ jour avec desquamation, pigmentation cutanée et persistance plus ou moins longue d'un œdème.

En cas de non-amélioration, il faut discuter :

– des complications précoces possibles, essentiellement si l'érysipèle a été vu tardivement, et non ou insuffisamment traité. Il s'agit de complications locales à type d'abcès ou de nécrose : leur caractère limité, leur survenue retardée au 8ᵉ-10ᵉ jour d'évolution d'un érysipèle totalement négligé permettent d'éliminer le diagnostic de gangrène infectieuse. Des prélèvements bactériologiques par ponction-aspiration sont indispensables, d'autres germes associés au streptocoque étant souvent identifiés. Une détersion chirurgicale limitée est adjointe à l'antibiothérapie ;

– malgré le terrain favorisant et l'alitement lié à l'infection, la survenue d'une thrombophlébite associée compliquant un érysipèle de jambe est rare. Elle doit bien sûr être suspectée devant la persistance d'un œdème dur malgré un traitement adapté et faire prescrire un Doppler ;

– la redoutable gangrène streptococcique. Les fasciites microbiennes ou nécrosantes ou gangrènes streptococciques surviennent en effet avec prédilection aux membres et chez des sujets en règle immunocompétents après une effraction cutanée minime. Elle semble favorisée par l'usage d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le tableau initial est celui d'une dermohypodermite aiguë assez identique le premier jour

à celui d'un érysipèle banal. La profonde altération de l'état général, l'extension des signes locaux malgré un traitement antibiotique précoce avec extension des zones violacées devenant nécrotiques, cartonnées, grisâtres, doivent faire évoquer le diagnostic et mettre en place une stratégie médico-chirurgicale telle que ponctions-aspirations multiples et réanimation avec, sans aucun délai, débridement large chirurgical qui découvre des nécroses sous-cutanées s'étendant le long des fascias, toujours plus importantes que ne le suggérait la clinique. Seule la chirurgie précoce peut améliorer le pronostic qui reste grave, non amélioré par les antibiothérapies modernes.

Les complications générales peuvent être la survenue d'une toxidermie aux bêtalactamines, d'une glomérulonéphrite post-streptococcique et surtout la décompensation d'une tare responsable des rares décès liés aux érysipèles.

Prévention des récidives. En effet la seule complication retardée est la récidive de l'érysipèle. Près de 25 % des érysipèles sont en fait des récidives intéressant presque exclusivement les jambes. Ces récidives peuvent être multiples. Au fur et à mesure des poussées, la symptomatologie se fait plus discrète, abâtardie avec apyrexie dans 50 % des cas et signes locaux moins inflammatoires. Les facteurs de récidive sont principalement l'œdème qui s'aggrave au fur et à mesure des poussées et un traitement du ou des érysipèles précédents nuls ou insuffisants.

Une première récidive justifie un traitement curatif prolongé sur un mois. En cas de récidives multiples, l'antibiothérapie prophylactique par la pénicilline orale, la benzathine pénicilline IM (2,4 millions d'unités toutes les 3 semaines) a un résultat significatif durant la période de prescription seulement. L'intérêt, le coût et l'astreinte d'un tel traitement à long terme, voire à vie, sont à discuter et les indications d'une antibioprophylaxie sont donc à sélectionner et à réserver aux cas à risques élevés de récidive.

AUTRES CAUSES

Phlébite. Le grand diagnostic différentiel de l'érysipèle reste celui d'une phlébite. Le diagnostic clinique de phlébite est habituellement porté par excès devant toute grosse jambe rouge aiguë et fébrile. Si des facteurs de terrain peuvent être les mêmes dans ces deux affections, les arguments cliniques peuvent orienter vers l'érysipèle : début brutal avec signes généraux marqués, existence d'une porte d'entrée évidente, signes locaux intenses, présence d'une lymphangite ou d'une adénopathie satellite. Au moindre doute, la pratique d'un Doppler veineux est justifiée.

D'autres aspects pseudo-érysipélatoïdes peuvent s'observer au cours d'autres affections bactériennes ou fongiques, même en l'absence de fièvre.

• Les dermo-épidermites microbiennes réalisant des dermatoses érythémato-squameuses plus ou moins chroniques peuvent prendre un aspect très nettement inflammatoire, surtout lorsqu'il existe une stase veino-lymphatique que favorise parfois la station jambes pendantes nuit et jour. À l'étiologie infectieuse de cette dermo-épidermite s'associent souvent d'autres causes, notamment des dermites de contact à différents topiques.

• Les placards inflammatoires de certaines dermatophyties auxquels il faut penser devant la présence de bordures arciformes et de pustulettes imposent alors un prélèvement mycologique.

Toute jambe inflammatoire n'est pas, en revanche, synonyme d'infection même si le malade est ou a été fébrile.

• Les hypodermites aiguës peuvent être trompeuses lorsque les nodules ont conflué en un placard unique et unilatéral. L'aspect bosselé à la palpation du placard, la survenue ultérieure de nodules controlatéraux orientent vers l'érythème noueux. Lorsque l'hypodermite est subaiguë, localisée sur un trajet veineux, il peut s'agir d'une thrombophlébite superficielle.

• Signalons enfin les aspects inflammatoires de certaines maladies systémiques : maladie périodique, goutte, myœdème prétibial ou enfin les volumineux œdèmes inflammatoires après piqûres d'insectes.

JAMBE ÉRYTHÉMATO-VIOLACÉE

Les causes vasculaires sont alors les plus fréquentes.

ANGIOME PLAN

Si la tache érythémateuse (rose pâle ou lie de vin) est congénitale, on évoque un angiome plan qui peut être le marqueur superficiel d'une angiodysplasie profonde ostéohypertrophique : syndromes de Klippel-Trenaunay et de Parkes-Weber monoméliques associant un angiome plan, une hypertrophie globale du membre atteint et une dystrophie vasculaire profonde (capillaroveineuse dans le Klippel-Trenaunay et artério-veineuse dans le Parkes-Weber). Le diagnostic d'angiome plan ne doit pas être porté sur des plages érythémateuses, chaudes, pulsatiles, soufflantes, parfois acquises qui sont le témoin d'anomalies artérielles ou artério-veineuses.

LÉSIONS VASCULAIRES

Les lésions vasculaires physiologiques ou fonctionnelles sont également aisément reconnues : acrocyanose, livedo vasomoteur.

Certains acrosyndromes justifient un bilan qu'il s'agisse des phénomènes de Raynaud acquis tardivement, unilatéraux, associés à des troubles trophiques (*voir* Chapitre 11) ou des érythromélalgies (recherche d'un syndrome myéloprolifératif).

Les livedos qui ne disparaissent pas au réchauffement et au repos doivent faire rechercher de nombreuses causes.

Toute éruption rouge ne s'effaçant pas à la vitro-pression doit faire suspecter un purpura dont les membres inférieurs sont le siège prédominant du fait de l'orthostatisme. En vieillissant, le purpura prend une teinte brune, ocre, éventuellement trompeuse. Là encore un bilan étiologique est indispensable (*voir* Chapitre 5).

MALADIE DE PICK-HERXHEIMER

La maladie de Pick-Herxheimer ou acrodermite chronique atrophiante est une manifestation tardive de la borréliose de Lyme et se traduit par une érythromélie trompeuse. Le contexte, le renforcement de cet érythème violacé sur le genou ou la cheville, l'apparition d'une atrophie cutanée ou l'association à des douleurs radiculaires doivent faire pratiquer une sérologie de borréliose.

TUMEURS ANGIOMATEUSES

Des taches angiomateuses sur une grosse jambe peuvent être d'origine tumorale :

– lymphangio-sarcome développé sur lymphœdème chronique ;

– surtout maladie de Kaposi : il s'agit d'une tumeur angiogénique multifocale qui survient dans des conditions très particulières (forme classique des populations méditerranéenne et d'Afrique Noire) ; état d'immunodéficience acquis ou immunodépression thérapeutique. Le diagnostic doit être évoqué devant un œdème distal ferme qui peut précéder parfois l'apparition des plaques violacées, pseudo-angiomateuses d'abord localisées aux extrémités, notamment les pieds et les jambes, dans la forme classique.

Chapitre 10

Conduite à tenir devant un ulcère de jambe

V. Lecerf et B. Crickx

L'ulcère de jambe est une perte de substance cutanée mettant à nu le derme et parfois l'hypoderme, d'évolution chronique, dont l'étiologie est dans la règle vasculaire.

INTERROGATOIRE

Il est fondamental pour apprécier le terrain et orienter le diagnostic étiologique.

Il doit faire préciser :

– l'âge ;

– les facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, HTA, diabète, surcharge pondérale, dyslipidémie) ;

– les antécédents personnels (thromboses veineuses superficielles ou profondes, fracture plâtrée [une phlébite ayant pu passer inaperçue], pathologie athéromateuse, interventions chirurgicales [notamment éveinage ou pontage]) ;

– les antécédents familiaux de maladie veineuse ou artérielle ;

– l'histoire des ulcères (ancienneté, traitements suivis et efficacité) ;

– le caractère des douleurs qu'entraîne l'ulcère, en sachant qu'un ulcère veineux est peu ou pas douloureux, en dehors des soins, sauf s'il est surinfecté, et qu'un ulcère artériel provoque des douleurs de décubitus.

EXAMEN CLINIQUE

Devant tout ulcère de jambe, il faut apprécier six paramètres cliniques.

• L'*ulcère* proprement dit :
– son siège ;
– sa taille ;
– la couleur du fond (noire, jaune, rouge) ;
– les bords.

• Le *tégument péri-ulcéreux* :
– normal ;
– eczématisé ;
– siège d'une dermo-épidermite microbienne, d'un purpura vasculaire, d'une dermite ocre ;
– remanié par une hypodermite sclérodermiforme ou un lymphœdème.

• L'état de la *circulation veineuse* :
– recherche par la palpation chez un malade debout, de varices dans les territoires saphènes interne et externe et d'une incontinence des crosses ;
– recherche de perforantes incontinentes par la manœuvre des garrots étagés ;
– l'examen pourra être complété par un écho-Doppler veineux pour rechercher des séquelles de thrombose veineuse profonde.

• L'état de la *circulation artérielle* :
– recherche de signes fonctionnels par l'interrogatoire (claudication « intermittente », douleurs nocturnes) ;
– appréciation de la coloration et de la température cutanées des extrémités ;
– palpation des pouls périphériques et auscultation des gros troncs artériels ;
– un écho-Doppler artériel avec mesure des pressions distales pourra compléter l'examen clinique.

• L'existence de *signes traduisant des anomalies* de la circulation capillaire :
– dermite ocre ;
– atrophie blanche (macule porcelainée, atrophique, entourée de télangiectasies).

• L'existence de *complications* :
– lésions ostéo-articulaires (surtout ostéite ou ostéo-arthrite en cas de troubles trophiques des orteils) ;
– dégénérescence en carcinome spinocellulaire, rare, surtout en cas d'ulcération très chronique ou chez les sujets à peau noire, qui doit être suspectée devant un bourgeon saignotant, végétant ;
– hémorragies ;
– éléphantiasis.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Ulcères d'origine veineuse

La pathologie veineuse est de très loin la cause la plus fréquente des ulcères de jambe. L'ulcère est, dans 80 à 90 % des cas, la complication plus ou moins tardive d'une thrombose veineuse profonde ; la maladie variqueuse est plus rarement responsable à elle seule d'un ulcère.

• *Siège.* Les ulcères veineux siègent au niveau des malléoles, plus souvent internes qu'externes. Ils s'étendent circonférentiellement et vers le haut.

• *Aspect.* Les contours sont réguliers avec des bords en saillie assez nette sur le fond de la plaie. Cependant, les ulcères veineux sont peu creusants. Le fond est variable : fibreux, blanchâtre, ou recouvert d'une croûte ou d'une couenne fibrinopurulente ; au mieux il est bourgeonnant, rouge vif.

• *L'ulcère veineux* est habituellement indolent en dehors des soins. Le caractère douloureux doit faire suspecter une surinfection, une irritation par les topiques utilisés ou une pathologie associée, notamment artérielle (ulcère mixte) (Photo 10-1).



Photo 10-1 **Ulcère veineux.**

• *Signes locaux associés* :

– l'œdème. De façon inconstante s'associe un œdème ferme, indolore, prédominant à la cheville et plus marqué le soir. La répétition des infections peut aboutir à la constitution d'un lymphœdème : œdème dur, permanent, atteignant l'avant-pied. Enfin à un stade avancé de la maladie post-phlébitique, l'œdème est remplacé par une dermohypodermite scléro-atrophiante qui engaine la cheville ou « botte sclérodermiforme » ;

– la peau péri-ulcéreuse est souvent le siège d'une dermite ocre, liée à l'insuffisance veineuse chronique, ou d'un eczéma suintant favorisé par l'utilisation de topiques allergisants ;

– l'infection peut être responsable d'une dermite érysipélatoïde péri-ulcéreuse (placard érythémateux, chaud, douloureux).

• *L'existence de varices,* d'un reflux de la crosse de la saphène interne, d'une insuffisance des perforantes, la présence de lésions capillaires, la notion de phlébite profonde ou la suspicion de phlébite passée inaperçue, les données de l'écho-Doppler veineux des membres inférieurs confirmeront le diagnostic. La mesure de l'index de pression systolique à la cheville (IPS) est entre 0,9 et 1,3 pour l'ulcère veineux pur.

Ulcères d'origine artérielle

La cause principale est l'artériopathie athéroscléreuse des membres inférieurs. D'autres pathologies occlusives artérielles peuvent être responsables d'ulcères, notamment la maladie de Buerger (artériopathie oblitérante juvénile associée à une intoxication tabagique majeure).

• *Siège*. Les ulcères artériels siègent au pied, au niveau des zones de frottement (orteils, bords de l'avant-pied), au niveau des zones d'appui chez les alités (talon, bord externe du pied), ou sont suspendus en plein mollet.

• *Aspect*. Les ulcères artériels sont petits, arrondis, à bord régulier ; ils sont creusants, mettant souvent à nu les structures tendineuses, osseuses ou articulaires sous-jacentes. Cela peut être masqué par une croûte ou un enduit fibrino-purulent, d'où la nécessité d'explorer prudemment la plaie avec un bistouri ou une pince afin d'apprécier la profondeur et l'existence d'une atteinte ostéo-articulaire. L'ulcère artériel peut être nécrotique.

• *Les douleurs sont très intenses* (sauf en cas de neuropathie associée), surtout la nuit et sont soulagées par la position déclive, d'où l'apparition d'un œdème qui majore l'ischémie.

• *La notion de claudication* à la marche, de douleurs de décubitus, l'existence d'extrémités froides, livides ou érythrocyaniques, l'abolition d'un ou de plusieurs pouls confirmeront le diagnostic. L'étendue des lésions artérielles et leur siège seront précisés par l'écho-Doppler artériel. L'IPS inférieur à 0,8 signe la composante artérielle. Il faudra

rechercher les facteurs de risque vasculaire et explorer le reste du système cardiovasculaire.

Angiodermite nécrotique

Il s'agit d'une variété particulière d'ulcère de jambe dont le substratum anatomique est une sclérose occlusive des petites artères de la peau (artériolosclérose).

• *Terrain.* L'affection touche essentiellement la femme âgée de plus de 60 ans, hypertendue. Un tiers des malades a un diabète.

• *Siège.* La lésion siège typiquement sur la face antéro-externe de jambe à l'union du tiers moyen et du tiers inférieur. L'atteinte initiale de la face antéro-interne ou postérieure de jambe ou de la cheville est plus rare.

• *Aspect.* Le début est brutal. La lésion, souvent déclenchée par un traumatisme minime, est caractéristique : elle débute par une plaque érythémato-purpurique, douloureuse. Puis apparaît au centre ou sur les bords de la lésion initiale une plaque de nécrose noirâtre, superficielle. La maladie s'étend sous forme de traînées livédoïdes ou purpuriques qui peuvent devenir à leur tour nécrotiques, laissant place à une ulcération irrégulière, à contours en carte de géographie. L'ulcère peut adopter une topographie circonférentielle mais, tandis que la nécrose s'étend, il est classique de constater que les zones primitivement atteintes commencent à se nettoyer et à bourgeonner. Tant qu'elle est évolutive, la lésion est extrêmement douloureuse ; les douleurs, souvent rebelles aux opiacés, entravent les soins locaux.

• *Évolution.* Le pronostic est généralement bon, en l'absence d'artériopathie sévère sous-jacente. Après une phase d'extension qui peut durer plusieurs mois, la lésion finit par cicatriser. Les récidives sont fréquentes.

• *Diagnostic*. Le caractère évolutif serpigineux, associé à l'intensité des douleurs est très évocateur du diagnostic. L'absence de gangrène des orteils, la palpation de tous les pouls excluent la responsabilité d'une atteinte des gros troncs artériels. Cependant, il faudra éliminer une pathologie pouvant être responsable d'ulcérations nécrotiques d'allure angiodermitique : vascularite nécrosante, cryoglobulinémie, PAN, lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, embolies de cristaux de cholestérol, *Pyoderma gangrenosum*, syndrome des anticorps antiphospholipides, anomalies de l'hémostase (CIVD), certains syndromes myéloprolifératifs, les dysglobulinémies, certaines insuffisances rénales sévères. Il semble donc raisonnable devant un ulcère nécrotique à bordure livédoïde de demander un bilan biologique et immunologique minimal (NFS-plaquettes, FAN, immuno-électrophorèse des protides sanguins, TP, TCA, fibrinogène, anticorps anticardiolipine, cryoglobuline, cryofibrinogène).

Ulcères d'autres origines vasculaires

La stase lymphatique est exceptionnellement responsable à elle seule d'ulcères, mais des bulles hydrostatiques peuvent, rompues, donner des érosions.

Ulcères d'origine nerveuse

• La lèpre.
• Le tabès.
• Certaines « acropathies ulcéromutilantes » rares (maladie de Thévenard).
• Le contexte le plus fréquent est le diabète où la neuropathie est l'un des facteurs qui, avec les lésions artérielles et la sensibilité aux infections, contribue à l'apparition de l'ulcération. Le mal perforant plantaire est le type même des ulcères neurotrophiques. Situé sur l'un des points d'appui plantaire, il est petit, indolore, profond, creusant, atteignant les structures tendineuses et ostéo-articulaires.

Ulcères mixtes

• Ulcère mixte artériel et veineux.
• Angiodermite nécrotique et artériopathie.

Il est important de savoir reconnaître les différentes composantes étiologiques pour guider la conduite thérapeutique.

Ulcères de cause rare

• Connectivites : lupus, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde.
• Hémopathies : anémies hémolytiques, cryoglobulinémies, hémoglobinopathies.
• *Pyoderma gangrenosum*.
• Syndrome de Klinefelter.
• Déficit en prolidase.
• Syndrome des anticorps antiphospholipides.
• Hyperhomocystéinémie.

TRAITEMENT

Il doit être effectué autant que possible en ambulatoire.

Traitement local

Il est identique quelle que soit l'étiologie. L'ordonnance doit être détaillée. Le principe repose sur le maintien de la plaie en milieu humide.

Le traitement dépend de la phase de cicatrisation (couleur du fond de l'ulcère), de l'importance des exsudats, de la qualité des berges.

Actuellement, on a de plus en plus **recours aux nouveaux pansements** (Tableau 10-I). Ils ont pour principaux avantages d'améliorer la qualité de vie des patients, de diminuer le risque allergique et, s'ils sont bien utilisés, de réduire le coût des soins. Leur indication dépend du stade de la plaie et de l'importance des exsudats.

Tableau 10-I **Tableau des principaux pansements et biomatériaux utilisés dans le traitement des plaies (liste non exhaustive).**

Classes de pansements	Produits commercialisés (laboratoire)
	Exemple
Hydrocolloïdes Fond rouge Peu d'exsudat Berges saines	Algoplaque™/Urgomed™ (Urgo) Askina Hydro™ (Braun) Comfeel™ (Coloplast) Duoderm™(Convatec) Tegaderm hydrocolloïde™
Pansements interface Fond rouge ou rose	Adaptic™ (Systagenix) Hydrotul™ (Hartmann) Mépitel™ (Möelnlycke) Physiotulle™ (Coloplast) Urgotul Lite™, Urgotul Lite Border™ (Urgo)
Pansement vaseliné	Jelonet™ (Smith et Nephew)
Hydrocellulaires Fond jaune ou rouge avec exsudats	Mepilex™ (Mölnlycke) Tielle™ (Johnson et Johnson) Urgotul Absorb (Urgo) Biatain™ (Colaplast), Allevyn™ (Smith & Nephew)
Hydrogels Fond noir	Comfeel Purilon™ (Coloplast) Duoderm hydrogel™ (Convatec) Urgo™ hydrogel (Urgo)
Alginates Fond jaune ou rouge avec exsudats	Algosteril™ (Brothier) Comfeel-seasorb™ (Coloplast) Urgosorb™ (Urgo)
Hydrofibres	Aquacel™ (Convatec)
Pansements au charbon Odeur	Actisorb Plus™ (Johnson et Johnson) Carbonet™ (Smith & Nephew)
Pansement à l'argent Infection locale	Allevyn Ag™ Aquacel Ag™ UrgoCell Ag™ (Urgo) UrgotulAg™ (Urgo)
Pansement à l'acide hyaluronique Fond rose	Ialuset™ (Genévrier)

Recommandations HAS (2007) concernant les pansements.

En phase de détersion	Alginates Hydrogel
En phase de bourgeonnement	Interfaces Hydrocellulaires
En phase d'épidermisation	Interfaces Hydrocolloïdes
Pour les autres pansements	Pas de consensus formel

Nettoyage. Si cela est possible, on effectuera des bains dans de l'eau tiède pendant 10 minutes, ce qui permet de ramollir les croûtes lorsqu'il y en a et facilite ensuite la détersion. Dans ce cas, l'utilisation de la douchette peut s'avérer utile. Ailleurs, un lavage à l'eau et au savon (ou au sérum physiologique) sera réalisé, suivi d'un rinçage soigneux et d'un séchage en tamponnant le pourtour de la plaie.

Au stade de bourgeonnement et d'épidermisation, la plaie est simplement nettoyée à l'aide de compresses imbibées de sérum physiologique, en n'oubliant pas de nettoyer la peau périlésionnelle.

Les antiseptiques ne doivent plus être utilisés sauf exception. En effet, toute plaie est colonisée par une flore bactérienne qui disparaît spontanément au fur et à mesure de la cicatrisation. D'autre part, les antiseptiques sont source d'effets secondaires : allergie, causticité, sélection de germes résistants et cytotoxicité pour les fibroblastes et les kératinocytes participant au processus de cicatrisation.

En cas de colonisation massive par le pyocyanique, on a recours à l'eau boriquée à 2 %, les compresses pouvant être maintenues sur l'ulcère à la place du pansement habituel pendant quelques jours.

Détersion manuelle (plaie à fond noir ou jaune)

Elle est fondamentale si l'on veut obtenir la cicatrisation Cette détersion a pour but de retirer les zones escarrotiques et les débris fibrineux. Elle est réalisée à l'aide de bistouris, pinces, ciseaux pour exciser les débris nécrotiques, puis les dépôts fibrineux sont grattés à la curette ou au bistouri.

Pour les plaies sèches, les hydrogels, composés le plus souvent de polymères insolubles de carboxyméthylcellulose (CMC), contenant jusqu'à 80 % d'eau, permettent d'apporter l'humidité nécessaire à la détersion autolytique. Ils doivent être recouverts d'un pansement secondaire imperméable tel qu'un film transparent de polyuréthane ou un hydrocolloïde mince. Leur utilisation ne dispense pas d'une détersion mécanique.

En cas de macération au niveau de la peau périlésionnelle, on protègera avec de la « pâte à l'eau » (Aloplastine®).

Bourgeonnement (fond rouge)

Pour obtenir le bourgeonnement de l'ulcère, qui va permettre de combler la perte de substance, on a recours à différents types de pansements. Les hydrocolloïdes en plaques minces ou plus épaisses sont licites si l'exsudat est faible et les berges sont saines. Classiquement, on avait aussi recours à des compresses sèches recouvertes de vaseline officinale

Par ailleurs, une trame polyester peut être imprégnée de vaseline et de particules hydrocolloïdes : Urgotul™, Physiotulle™.

Plaies avec exsudats

Si les exsudats sont modérés. Actuellement, on utilise en première intention les alginates et les hydrocellulaires. En deuxième intention on peut recourir éventuellement aux hydrocolloïdes. Il s'agit d'un polymère de CMC sodique sur lequel est disposé un film ou une mousse de polyuréthane semi-perméable (perméable aux vapeurs et gaz, mais imperméable à l'eau et aux bactéries). Ils sont adhésifs sur toute leur surface. Ce sont des plaques fines ou plus épaisses dont les capacités d'absorption augmentent avec l'épaisseur. Il existe des formes adaptées à certains sites (talon). Les hydrocolloïdes ont l'inconvénient de se déliter dans les plaies au contact des exsudats, pour former un « gel » brun jaunâtre, malodorant, dont il faut avertir les patients. Ils doivent être laissés plusieurs jours en place, le renouvellement se faisant à saturation. Les risques d'utilisation sont : un eczéma de contact à l'adhésif, une macération de la peau autour de la plaie. Actuellement, on préfère utiliser les hydrocellulaires qui n'ont pas ces inconvénients et pour lesquels il existe des formes non adhésives. Ils ont l'avantage de ne pas être adhérents, d'être très absorbants et de se déliter au contact de la plaie sans odeur désagréable. Ils peuvent servir de pansements secondaires aux hydrogels, hydrofibres, alginates.

Si les exsudats sont importants. On a recours aux alginates ou aux hydrofibres et aux hydrocellulaires.

• Les alginates, composés d'extraits d'algues marines, se présentent sous forme de compresses ou de mèches pour les plaies creuses. Ils sont très absorbants et ont des capacités hémostastiques. Au contact de l'exsudat, l'alginate de calcium se transforme en alginate de sodium et le retrait du pansement n'est pas douloureux. On peut laisser déborder le pansement de chaque côté de la plaie, en particulier si les berges sont macérées. Ils sont indiqués également dans les plaies infectées. Ils

peuvent être imbibés de sérum physiologique si les plaies sont moins exsudatives, un pansement secondaire est toujours nécessaire : compresses et film de polyuréthane dans le cas de plaies moins exsudatives pour maintenir l'humidité ou compresses et bande de gaze.

• Les hydrofibres : ce pansement est constitué d'un réseau de fibres de CMC . Il existe également sous forme de compresse ou de mèche et se transforme en gel cohésif au contact de la plaie. Un pansement secondaire (hydrocolloïde ou film) est nécessaire pour conserver l'humidité.

Alginates et hydrofibres sont à préférer aux hydrocolloïdes si ces derniers, choisis initialement, doivent être renouvelés toutes les 24 heures en raison d'une saturation trop rapide.

Autres cas particuliers

Si la plaie est sèche. Les hydrogels ont la capacité de relarguer l'eau qu'ils contiennent dans la plaie et sont particulièrement adaptés à la phase de détersion et de bourgeonnement. Ils nécessitent un pansement secondaire, si possible peu absorbant. Ils sont notamment utiles dans les angiodermites nécrotiques sur lesquelles la détersion manuelle pourrait favoriser de nouvelles poussées.

Si la plaie est malodorante. Les charbons, tricots de charbon imprégnés ou non d'ions argentiques, absorbent les substances responsables des mauvaises odeurs et limitent la prolifération bactérienne. Ils sont particulièrement indiqués à la phase de détersion sur des plaies infectées. Ils nécessitent un pansement secondaire.

Si le bourgeonnement est excessif et dépasse le plan cutané, il faut le réduire par des applications de nitrate d'argent au crayon ou l'application sur 24 à 48 h d'un dermocorticoïde.

Si les berges de l'ulcère sont trop surélevées, on effectuera une scarification au bistouri sous forme de petites encoches régulières au pourtour de l'ulcère.

Pour diminuer la douleur et ainsi améliorer le confort du malade et la qualité du soin, on pourra avoir recours à la Xylocaïne® en gel à 2 % ou en spray à 5 %, appliquée pendant 10 minutes avant de débuter la détersion, voire à une prémédication au moins une heure avant le soin : paracétamol, voire buprénorphine per os ou en sous-cutané dans les angiodermites nécrotiques. La crème EMLA® (lidocaïne, prilocaïne) a maintenant l'AMM pour les soins d'ulcère : 1 à 1,5 g pour 10 cm^2.

S'il existe un eczéma péri-ulcéreux, on appliquera au pourtour de l'ulcère, à l'aide d'une compresse, du nitrate d'argent en solution aqueuse à 1 % et, si les lésions sont très suintantes, de la pâte à l'eau. En cas de lésions importantes, on aura recours à un dermocorticoïde de classe II forte sur quelques jours.

Les antibiotiques locaux sont contre-indiqués car ils sont allergisants et peuvent entraîner la sélection de souches bactériennes multirésistantes. La seule exception est la sulfadiazine argentique (Flammazine®) qui n'aurait pas ces inconvénients et est peu coûteuse.

Les greffes. Le délai de cicatrisation est considérablement raccourci si l'on réalise une autogreffe de peau mince prélevée à la cuisse (soit en pastilles, soit en résille pour les ulcères de grande taille), l'épidermisation se faisant à partir des greffons. La greffe ne sera envisagée que lorsque le fond de l'ulcère sera propre, rouge et bourgeonnant. Cependant, dans le cas des angiodermites nécrotiques, il a été montré qu'une greffe précoce après quelques jours de détersion permet de bloquer le processus nécrotique et a surtout un effet antalgique rapide.

Traitement général

Antibiotiques per os. Ils ne sont utilisés qu'en cas d'infection grave avec dermo-épidermite voire érysipèle. L'antibiothérapie n'est jamais urgente, doit être discutée, ne doit pas être prolongée. Elle est indiquée en deuxième intention si le terrain est fragile (diabétique) ou en cas de douleurs intenses.

Revaccination antitétanique. Elle est indispensable en cas de vaccination ancienne.

Traitement étiologique. Pour les *ulcères veineux*, la contention élastique par bande ou bas à varices est fondamentale. Un éveinage peut être nécessaire. Dans le cas d'un *ulcère artériel* ne cicatrisant pas malgré des soins locaux bien conduits et si les lésions artérielles sont localisées sur les gros troncs avec un bon réseau distal, peut se discuter un geste de revascularisation : pontage, angioplastie. Une amputation peut être nécessaire en cas de trouble trophique du pied avec ostéoarthrite sous-jacente.

Traitements adjuvants

• Prévenir toute ankylose de la tibiotarsienne qui ne permet plus à la pompe musculaire de fonctionner

• Dépister toute dénutrition (pesée, dosage des protéines et albumine), facteur de non-cicatrisation.

• Aucun traitement local n'est miraculeux et l'aide efficace d'une infirmière est utile pour des soins d'hygiène, les pansements, l'éducation à la mise en place de la compression élastique dans l'ulcère veineux.

• Traitement des comorbidités (surpoids, diabète, insuffisance cardiaque).

• Prendre en compte le contexte social.

Compression élastique. La compression élastique à haut niveau de pression, en l'absence d'artériopathie symptomatique (IPS 0,5) est fondamentale.

Il faut dans cette situation :

– favoriser les compressions multicouches ;

– obtenir une bonne observance ;

– respecter les règles de bonne utilisation : application dès le lever ou 24 h/24 en préférant alors des bandes peu élastiques à étirement court ; éducation du patient ou de l'entourage à la pose et utilisation ;

– utiliser les bandes tant qu'il y a pansement puis relayer, après cicatrisation, avec des bas, collants ou chaussettes adaptés.

Chapitre 11

Conduite à tenir devant un phénomène de Raynaud

V. Lecerf

Le phénomène de Raynaud est un symptôme.

Phénomène vasomoteur paroxystique des extrémités déclenché par le froid, parfois par l'émotion, il évolue en deux phases : la phase syncopale débute brutalement au niveau d'un ou de plusieurs doigts des deux mains qui deviennent blancs, froids et hypoesthésiques ; la phase asphyxique survient quelques minutes après, avec recoloration bleuâtre des doigts qui sont cyanosés et douloureux. L'accès se termine par la réapparition de la chaleur et de la coloration des extrémités avec parfois une phase d'hyperhémie transitoire. La phase syncopale est indispensable au diagnostic.

Il faut éliminer les autres acrosyndromes vasculaires :

– l'*acrocyanose* ou acrosyndrome permanent, plus fréquent chez la femme, se caractérisant par des extrémités violettes et froides ; elle est indolore et majorée par le froid ;

– l'*érythermalgie* ou acrosyndrome paroxystique caractérisé par des extrémités rouges, chaudes et douloureuses ; les douleurs très intenses sont calmées par l'eau froide ;

– l'*acrocholose* est une sensation de brûlures sans signes objectifs ;

– l'*acrorighose* est une sensation permanente de froid sans signes objectifs.

Il faut distinguer les phénomènes de Raynaud correspondant à un trouble vasomoteur purement fonctionnel et ceux qui annoncent le développement ultérieur d'une maladie générale ou traduisent une atteinte vasculaire loco-régionale, d'où la nécessité d'un bilan étiologique. En effet, au terme de cette enquête on pourra classer les phénomènes de Raynaud en trois catégories.

PHÉNOMÈNES DE RAYNAUD IDIOPATHIQUES

Les phénomènes de Raynaud sont considérés comme idiopathiques quand l'enquête étiologique est négative. On parle alors de maladie de Raynaud (*voir* Critères d'Allen et Brown, Tableau 11-I). Il est inutile de répéter les explorations.

Tableau 11-I **Critères d'Allen et Brown pour le diagnostic de maladie de Raynaud.**

Phénomène déclenché par le froid
Bilatéral
Symétrique
Pouls radial et pouls cubital normaux
Absence de nécrose digitale
Bilan étiologique négatif
Recul supérieur à deux ans

PHÉNOMÈNES DE RAYNAUD SECONDAIRES

Les phénomènes de Raynaud sont considérés comme secondaires quand le bilan a permis de retrouver une cause précise. Les causes des phénomènes de Raynaud sont nombreuses (Tableau 11-II), mais leur fréquence est variable.

Le bilan permet de diagnostiquer précocement une collagénose, au premier rang desquelles la sclérodermie systémique, où un phénomène de Raynaud bilatéral est présent dans plus de 95 % des cas. Elle représente la première cause de phénomène de Raynaud secondaire.

Le diagnostic des artériopathies digitales est important, en particulier celui de maladie de Buerger, car elles continuent à s'aggraver en l'absence d'arrêt de l'intoxication tabagique.

Le bilan s'impose d'autant plus que le phénomène de Raynaud est unilatéral car il est pratiquement toujours secondaire (Tableau 11-III). Il peut être en rapport avec la profession du patient où des microtraumatismes répétés provoquent des dysplasies artérielles, voire un anévrysme de l'artère cubitale qui peut se thromboser ou être à l'origine d'embolies dans les arcades palmaires ou les artères digitales. La reconnaissance de l'affection peut conduire à un reclassement professionnel. C'est le cas de la maladie des engins vibrants (bûcherons utilisant des tronçonneuses à chaînes, fraiseurs…) ou de la maladie du marteau (ouvriers métallurgistes, emboutisseurs, carreleurs, maçons, carrossiers).

Tableau 11-II **Étiologies des phénomènes de Raynaud.**

Collagénoses
Sclérodermie systémique Connectivite mixte (syndrome de Sharp) Lupus érythémateux systémique Dermatomyosite Polyarthrite rhumatoïde Périartérite noueuse Syndrome de Sjögren
Artériopathies
Inflammatoires (maladie de Buerger ; maladie de Horton ; maladie de Takayasu) Athérosclérose Embolies distales à partir d'une sténose de l'artère sous-clavière avec anévrysme post-sténotique Syndrome du défilé costo-claviculaire Anévrysme ou occlusion de l'artère cubitale : souvent traumatique (maladie du marteau chez les carreleurs, maçons…) Fibrodysplasie
Causes médicamenteuses et toxiques
Bêtabloquants (sans oublier les collyres) Vasoconstricteurs nasaux Ergot de seigle et ses dérivés (association DHE + macrolides ou héparine) Sympathomimétiques nasaux (prednazoline, fénoxazoline) Bléomycine Amantadine Bromocriptine Ciclosporine Interférons alpha et bêta Sumatriptan Chlorure de polyvinyle Arsenic Drogues (tabac, kif, LSD)
Vascularites (autres que les collagénoses)
Cryoglobulinémie Maladie des agglutinines froides Vascularite due au virus B
Hémopathies
Dysglobulinémies Polyglobulie Syndrome myéloprolifératif

Tableau 11-II (*suite*)

Causes professionnelles et traumatiques
Maladie des engins vibrants (bûcherons, fraiseurs, polisseurs, routiers) Maladie du marteau (carreleurs, maçons…) Joueurs de karaté, de volley-ball Microtraumatismes localisés chroniques Chlorure de polyvinyle (décroûteurs d'autoclaves)
Syndrome du canal carpien
Endocrinopathies
Hypothyroïdie Thyroïdite d'Hashimoto Phéochromocytome Acromégalie Maladie de Fabry
Affections néoplasiques

Tableau 11-III **Étiologies d'un phénomène de Raynaud unilatéral.**

Maladie des engins vibrants Maladie du marteau Athérosclérose Embolie Syndrome du défilé des scalènes Syndrome du canal carpien Maladie de Takayasu Fibrodysplasie Fistule artério-veineuse

La pratique du karaté, du volley-ball ou du motocross peut provoquer des lésions traumatiques similaires.

Enfin, l'occlusion des artères digitales peut être la conséquence d'une lésion athéroscléreuse de l'artère sous-clavière qui a embolisé en distalité.

PHÉNOMÈNES DE RAYNAUD IDIOPATHIQUES SUSPECTS

Les phénomènes de Raynaud idiopathiques suspects montrent un bilan anormal, quoique ne permettant pas de mettre une étiquette étiologique précise sur l'acrosyndrome. Ces phénomènes de Raynaud

doivent être reconnus car ils imposent une surveillance régulière (en règle générale annuelle) dans la crainte de voir apparaître une maladie générale, notamment une collagénose. En effet, nous avons vu que la sclérodermie était la cause la plus fréquente de phénomène de Raynaud secondaire ; or le Raynaud précède en moyenne d'une dizaine d'années l'apparition de la sclérose cutanée caractéristique qui permet d'affirmer le diagnostic. L'intérêt d'un diagnostic précoce se justifie par le dépistage des troubles trophiques digitaux, de l'atteinte œsophagienne, du syndrome sec et par le traitement des complications qui en découlent.

BILAN

Le bilan doit être simple, non invasif et peu coûteux. Une enquête réalisée dans une série de 102 phénomènes de Raynaud consécutifs a montré qu'un bilan minimal associant examen clinique, recherche d'anticorps antinucléaires et capillaroscopie permettait d'isoler 96,5 % des phénomènes de Raynaud non idiopathiques.

L'examen clinique, conjugué à la capillaroscopie en cas de phénomène de Raynaud bilatéral, paraît suffisant dans un premier temps. L'interrogatoire et l'examen clinique sont fondamentaux pour orienter l'enquête étiologique.

Interrogatoire

• Un phénomène de Raynaud unilatéral est toujours secondaire et doit faire rechercher des causes loco-régionales.

• La survenue chez un homme oriente vers un Raynaud secondaire.

• L'âge de début est important à préciser : un phénomène de Raynaud d'apparition tardive (après 35 ans) plaide en faveur de l'existence d'une cause.

• Le délai entre l'âge de début et l'âge actuel est également un indice important : un phénomène de Raynaud évoluant depuis plus de 10 ans sans anomalie clinique associée est vraisemblablement idiopathique.

• La topographie et l'évolution doivent être précisées.

• L'existence d'antécédents familiaux de phénomène de Raynaud est en faveur d'une maladie de Raynaud.

• L'interrogatoire permet de préciser la profession du patient (traumatismes des mains, solvants), ainsi que les prises médicamenteuses qui peuvent faire suspecter un phénomène de Raynaud iatrogène sans oublier les collyres.

• Il faut rechercher des signes généraux systémiques.

• L'interrogatoire sera complété par la recherche d'une éventuelle atteinte viscérale : dysphagie, reflux gastro-œsophagien, xérophtalmie, xérostomie, arthralgies, dyspnée et peut ainsi orienter d'emblée vers une forme secondaire.

Examen clinique

L'examen de la peau recherche des anomalies en faveur d'une sclérodermie :

– sclérose cutanée, sclérodactylie ;

– cicatrices de troubles trophiques pulpaires, nécroses digitales ;

– télangiectasies des doigts, du visage, des lèvres, de la muqueuse buccale ;

– des mégacapillaires parfois visibles à l'œil nu au niveau du lit de l'ongle ;

– limitation de l'ouverture buccale, plis radiaires péri-buccaux.

Des doigts boudinés orienteront plutôt vers un syndrome de Sharp.

L'examen doit comporter la palpation des pouls, l'abolition d'un pouls orientant vers une artériopathie, la recherche d'une amyotrophie de l'éminence thénar. La palpation de l'artère cubitale et du creux sus-claviculaire recherche un éventuel anévrysme.

La palpation du creux sus-claviculaire peut aussi détecter une côte cervicale.

Des manœuvres dynamiques cherchent à reproduire la compression vasculaire dans différentes positions du bras : la manœuvre d'Adson combine inspiration forcée, extension du rachis cervical et rotation de la tête du côté examiné.

La recherche de lésions artérielles de la main se fait par la manœuvre d'Allen : un retard de recoloration d'un doigt par rapport aux doigts adjacents ou par rapport à la main controlatérale traduit souvent une lésion organique.

Il faut rechercher des acroparesthésies nocturnes ou positionnelles (canal carpien, syndrome du défilé thoraco-brachial)

L'auscultation pulmonaire peut découvrir des râles crépitants aux bases dans le cadre d'une sclérodermie.

Une splénomégalie et/ou des adénopathies orientent vers une hémopathie. Une grosse thyroïde fait rechercher une maladie de Hashimoto. Une multinévrite peut entrer dans le cadre d'une PAN ou d'un syndrome paranéoplasique. La découverte d'une masse abdominale ou pelvienne oriente vers un syndrome paranéoplasique.

Après l'interrogatoire et l'examen clinique :

– soit le phénomène de Raynaud paraît secondaire et les examens sont orientés d'emblée ;

– soit le Raynaud apparaît primaire sans signes cliniques suspects : on proposera une capillaroscopie et une recherche de facteurs antinucléaires (FAN).

Si le bilan est négatif, il faut revoir les patients si l'acrosyndrome s'aggrave.

Si le bilan est positif, il faut craindre l'évolution vers une sclérodermie et proposer un suivi annuel ;

– soit le Raynaud est associé à des signes suspects : il faut faire une capillaroscopie et une recherche de FAN et faire un bilan annuel : examen clinique, capillaroscopie, FAN.

Capillaroscopie

Elle permet de rechercher une microangiopathie organique spécifique prédictive de l'évolution vers une sclérodermie.

Elle visualise les capillaires au lit de l'ongle. Cinq critères ont été sélectionnés :

– un critère majeur : la présence de mégacapillaires (anses anévrysmales irrégulières) qui ne s'observent qu'au cours des sclérodermies systémiques, des dermatomyosites ou des syndromes de Sharp ;

– des critères mineurs (la réduction du nombre d'anses, la présence de dystrophies ramifiées, la désorganisation du lit capillaire, les hémorragies péricapillaires, le flou péricapillaire)

Le diagnostic de micro-angiopathie de type sclérodermique est retenu en présence du critère majeur et/ou de plus d'un critère mineur.

Une capillaroscopie normale élimine une sclérodermie débutante et évoque une maladie de Raynaud.

Radiographie des mains et du thorax

En cas de suspicion de sclérodermie, d'autres examens simples sont utiles :

– la radiographie des mains qui recherche des calcifications sous-cutanées et/ou une acro-ostéolyse (résorption des houppes phalangiennes), caractéristiques de la sclérodermie ;

– la radiographie du thorax qui recherche une fibrose pulmonaire.

Recherche d'anticorps antinucléaires

Leur présence à un titre élevé oriente d'emblée vers une collagénose. Cette recherche peut être affinée par la recherche d'anticorps plus spécifiques : anticorps anticentromères (caractéristiques du syndrome CREST), anticorps anti-SCL70 plus spécifiques des formes extensives de sclérodermie, anticorps anti-RNP en faveur d'un syndrome de Sharp.

Dans le cas des phénomènes de Raynaud unilatéraux, toujours secondaires, l'exploration a pour but de déterminer l'affection responsable.

Après l'examen clinique, des examens complémentaires sont nécessaires :

– une radiographie du thorax centrée sur les sommets recherche une côte cervicale ;

– un écho-Doppler des membres supérieurs peut visualiser une sténose athéromateuse de l'artère sous-clavière ou un anévrysme de l'artère cubitale. Elle sera complétée par une artériographie s'il existe une indication chirurgicale.

TRAITEMENT

Traitement médical

Si le phénomène de Raynaud est peu invalidant, il faut rassurer les patients, leur donner des conseils de protection contre le froid et les mettre en garde contre l'usage de certains médicaments qui sont contre-indiqués (dérivés de l'ergot de seigle, bêtabloquants, sympathicomimétiques, vaso-constricteurs nasaux).

Si le phénomène de Raynaud est invalidant, un traitement médical est associé aux conseils d'hygiène de vie : protection contre le froid et les traumatismes locaux.

• Certains médicaments vaso-actifs utilisés dans le traitement symptomatique de l'artériopathie des membres inférieurs au stade de claudication, peuvent être prescrits en première intention car bien tolérés mais leur efficacité est inconstante. Le naftidrofuryl et le gingko biloba ont l'AMM. Le buflomédil avait l'indication à la dose de 300 mg 2 fois/j mais depuis que la dose de 150 mg est la seule commercialisée, la mention légale « amélioration du syndrome de Raynaud » a disparu du *Vidal*. Il est possible de le prescrire en première intention hors AMM.

• Les inhibiteurs calciques ont prouvé leur efficacité dans des études menées en double aveugle contre placebo : diminution du nombre de crises par semaine et amélioration de la sévérité des crises. En cas de sclérodermie, la préférence sera donnée au diltiazem (Tildiem®) car, à l'inverse de la nifédipine (Adalate®), il n'aggrave pas l'hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage. Le diltiazem s'est avéré efficace pour traiter la calcinose du syndrome CREST. On peut aussi avoir recours à la nicardipine (Loxen®). La félodipine (Flodil®) en une prise par jour ainsi que l'amlopidine (Amlor®) ont été aussi testées. Seule la nifédipine a une AMM pour le traitement du phénomène de Raynaud bien qu'elle soit moins bien tolérée que les formes « retard ».

Ils seront prescrits après avoir éliminé un BAV et sous couvert d'une contraception efficace chez la femme pour le diltiazem ; ils peuvent être prescrits en continu ou au « coup par coup » pendant l'hiver.

Leur efficacité est meilleure dans les phénomènes de Raynaud idiopathiques mais les effets secondaires (flush, céphalées, œdèmes) sont plus fréquents et plus mal tolérés.

Dans les connectivites, la nifédipine favoriserait la cicatrisation des ulcérations digitales.

• Des patchs transdermiques de trinitrine ont parfois été proposés mais les effets secondaires (céphalées, vertiges) en limitent l'utilisation.

• L'iloprost (Ilomédine®), analogue de la prostacycline, est proposée par voie IV dans les phénomènes de Raynaud très sévères avec troubles trophiques, notamment secondaires à une sclérodermie, lorsqu'ils sont compliqués d'ulcérations digitales torpides. Le bosentan (Tracleer®) a également l'autorisation pour le traitement des ulcères digitaux évolutifs de la sclérodermie systémique.

Traitement spécifique en cas de phénomène de Raynaud secondaire :
– suppression du médicament responsable ;
– traitement de fond d'une connectivite ;
– arrêt de l'intoxication tabagique au cours de la maladie de Buerger ;
– reclassement professionnel en cas d'utilisation d'engins vibrants.

Traitement chirurgical

Il a des indications très limitées : endartériectomie ou pontage en cas de lésion axillo-sous-clavière emboligène, traitement d'un anévrysme cubital.

Chapitre 12

Conduite à tenir devant un lymphœdème des membres inférieurs

V. Lecerf

DIAGNOSTIC POSITIF

Le lymphœdème est dû à un drainage lymphatique inadéquat.

Sa reconnaissance à un stade précoce est importante, car elle va permettre d'entreprendre des traitements médicaux. Il s'agit d'un diagnostic clinique.

Au membre supérieur les lymphœdèmes secondaires débutent préférentiellement au niveau proximal ou au niveau du coude. Les lymphœdèmes primitifs du membre supérieur sont très rares, pour la plupart congénitaux et/ou associés à une atteinte des membres inférieurs

Au membre inférieur, le lymphœdème primitif débute au dos du pied. C'est un œdème blanc, indolore, élastique, prenant le godet si l'on exerce une pression forte et prolongée. Puis l'œdème atteint les orteils et l'on retrouve le signe de Stemmer, qui est pathognomonique : l'épaississement et l'infiltration de la peau des orteils empêchent le plissement de leur face dorsale. Au début, l'œdème s'estompe en décubitus. Puis il devient permanent, prend une consistance scléreuse et s'aggrave lors des poussées infectieuses réalisant au maximum l'éléphantiasis, volumineux œdème intéressant tout le membre ; la peau est dure, infiltrée, avec accentuation des plis naturels notamment à la base des orteils et l'on peut observer une

papillomatose verruqueuse caractéristique, des papules rugueuses ou des pseudo-vésicules.

Les lymphœdèmes secondaires débutent préférentiellement au niveau proximal. En l'absence d'atteinte distale le signe de Stemmer est généralement absent.

L'impression de lourdeurs, de pesanteur du membre est le symptôme le plus fréquent. La douleur beaucoup plus rare doit faire rechercher une pathologie associée (thrombose veineuse profonde, atteinte ostéo-articulaire …) ou surtout une récidive du cancer initial dans les lymphœdèmes secondaires.

Il faut mesurer le lymphœdème avant tout traitement (mesures périmétriques à intervalles réguliers).

Les *examens complémentaires invasifs* sont inutiles, voire dangereux, pour affirmer le diagnostic de lymphœdème.

Le diagnostic est clinique.

Dans les lymphœdèmes primitifs des membres inférieurs une échographie ou un scanner abdomino-pelvien permet d'éliminer un syndrome compressif.

En cas de lymphœdème du membre supérieur chez une femme, une mammographie avec échographie et IRM permet de rechercher un cancer du sein.

Dans les formes primitives on effectuera une lymphoscintigraphie . Elle permet de confirmer le diagnostic si le lymphœdème est atypique ou pour le différencier du lipoedème. Elle permet une étude morphologique et fonctionnelle ainsi qu'un dépistage d'anomalies du système lymphatique controlatéral.

L'*échographie* a un intérêt diagnostique en confirmant le lymphœdème et en identifiant les ectasies des collecteurs lymphatiques superficiels. Elle a un intérêt pronostique en appréciant l'organisation fibreuse ou non du lymphœdème ce qui permet d'évaluer l'efficacité du traitement physique. Quant à l'échographie veineuse, elle permet de rechercher une anomalie veineuse associée.

La *tomodensitométrie*, outre la recherche d'une pathologie tumorale peut avoir un intérêt dans certains lymphœdèmes congénitaux ou lymphœdèmes primitifs associés à des malformations vasculaires où elle permet d'apprécier la destruction tissulaire sous-jacente (muscle, os) ou l'extension abdomino-pelvienne de la malformation.

On éliminera facilement un lipœdème survenant chez une femme obèse, un myxœdème prétibial, un œdème d'origine veineuse sur l'existence de varices, d'une dermite ocre, tout en sachant qu'un lymphœdème peut s'associer à un phlébœdème ancien.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Il repose surtout sur l'interrogatoire. On fera préciser la date de survenue du lymphœdème, son aspect clinique évolutif, les antécédents de néoplasie, de radiothérapie, l'existence de biopsie ganglionnaire, les antécédents infectieux.

Lymphœdème primaire

Les lymphœdèmes des membres inférieurs sont primitifs dans 90 % des cas et atteignent surtout la femme.

Le diagnostic est facile devant un lymphœdème présent dès la naissance ou qui est apparu avant 35 ans chez une patiente n'ayant pas eu de pathologie pelvienne, ni de cancer et en l'absence d'antécédents de filariose.

On distingue :

– le lymphœdème congénital présent à la naissance ou apparaissant avant un an. On isole le syndrome de Milroy (œdème congénital et familial transmis sur le mode autosomique dominant) ; il intéresse les quatre membres ;

– le lymphœdème précoce qui apparaît avant 35 ans. Il atteint essentiellement la femme. Il survient dans deux tiers des cas à l'adolescence ou au moment de la puberté. Il est souvent associé à des malformations congénitales (cardiopathie congénitale, anomalies ciliaires, anomalies rachidiennes, lymphangiectasies intestinales). Il peut faire partie du syndrome des ongles jaunes associant lymphœdème, ongles jaunes, pleurésie chyleuse, dilatation des bronches, infections pulmonaires à répétition ;

– le lymphœdème tardif qui est plus rare, apparaît après 35 ans. On retrouve souvent une cause déclenchante (grossesse, traumatisme minime). Il peut se décompenser à l'occasion d'une chirurgie veineuse. Une échographie et un scanner abdomino-pelviens sont souvent nécessaires avant d'affirmer son caractère primitif.

Lymphœdème secondaire

Causes infectieuses. Le lymphœdème peut être secondaire à des épisodes répétés d'érysipèle, compliquant parfois un œdème de maladie post-phlébitique. En Afrique, la filariose est une cause importante de lymphœdème.

Causes obstructives. Elles sont dominées par les causes tumorales : cancer du petit bassin, lymphome… Les lymphœdèmes du membre supérieur secondaires au cancer du sein représentent la principale cause des lymphœdèmes en France Le lymphœdème peut révéler la néoplasie justifiant la réalisation d'un bilan complet

(échographie pelvienne, échographie prostatique, scanner abdominal) devant tout lymphœdème d'apparition tardive. L'obstruction des lymphatiques peut être d'origine iatrogène, apparaissant après une chirurgie inguinale (curage ganglionnaire), une radiothérapie ou un éveinage.

Des causes plus rares ont été rapportées : fibrose rétropéritonéale.

DÉPISTAGE D'UNE MALFORMATION ASSOCIÉE OU D'UNE COMPLICATION

S'il s'agit d'un lymphœdème primitif, il faut dépister une malformation associée, avant tout une dysgénésie gonadique : syndrome de Turner le plus souvent, testicule féminisant parfois. La réalisation d'un caryotype doit donc faire partie du bilan de tout lymphœdème congénital ou apparaissant avant la puberté. Plus rarement peuvent être associées les malformations précédemment citées.

Deux complications doivent être dépistées :

– les complications infectieuses. Il s'agit en règle générale d'érysipèle ou de lymphangite dont la porte d'entrée est souvent minime (fissure interdigitale d'intertrigo à dermatophytes, érosion). Ces infections répétées aggravent à leur tour le lymphœdème en altérant davantage les réseaux lymphatiques ;

– le lymphangiosarcome qui est très rare, et dont le diagnostic doit être le plus précoce possible en raison de son pronostic redoutable. Il complique surtout le lymphoedème secondaire du membre supérieur après cancer du sein (syndrome de Stewart-Treves). Il débute par une macule puis une papule rouge violacée. Elles se multiplient pour former un placard induré qui peut s'ulcérer. Ces lésions doivent faire pratiquer des biopsies multiples.

TRAITEMENT

Traitement médical

Il associe traitement physique visant à réduire l'œdème et prévention et traitement des infections. S'il s'agit d'un lymphœdème secondaire et qu'il existe une cause curable, elle sera traitée.

Traitement des mycoses

Le lavage scrupuleux des pieds suivi d'un séchage rigoureux doit permettre de prévenir ces infections. En cas de mycose répétée, on

aura recours à l'application d'une crème antimycosique et à l'utilisation d'une poudre pour les chaussures et les chaussettes. La papillomatose favorisant la macération et les surinfections sera traitée par des kératolytiques (vaseline salicylée à 10 %, urée à 30 %). On appliquera une crème émolliente sur la peau sèche. Les soins de podologie seront effectués avec une asepsie rigoureuse.

Traitement physique

Le drainage lymphatique manuel est pratiqué par des kinésithérapeutes spécialisés. Son efficacité a été prouvée. Après une séance et en l'absence de blocage lymphatique, la pressothérapie est un traitement adjuvant, surtout efficace lors des lymphœdèmes avec participation veineuse ou capillaire.

Elle est surtout fondée sur l'association de bandages peu élastiques multicouches, de drainages lymphatiques manuels, d'exercices et de soins de la peau .

La pressothérapie pneumatique reste controversée.

Les séances, au début rapprochées, sont ensuite espacées en fonction du résultat. Le résultat obtenu doit être maintenu si l'on veut obtenir un résultat durable, par le port d'une contention. Elle utilise des bandes peu ou pas élastiques, habituellement en multicouches : un jersey protège la peau sous-jacente, puis un capitonnage comble les creux et les bosses liés à l'anatomie ou au lymphœdème, permettant ainsi de répartir les pressions de façon uniforme sur l'ensemble du membre. Ce bandage multicouche entraîne une contention avec pression de repos faible ou nulle (permettant de garder l'ensemble la nuit) et une pression de travail élevée lors de la contraction des muscles. Sinon, l'on a recours à une compression élastique qui ne réduit pas l'œdème mais permet d'éviter sa récidive. Une contention de classe IV, réalisée sur mesure par des établissements spécialisés, sera prescrite.

Traitement médicamenteux

Les oligomères procyanidoliques (Endotélon®) ont prouvé leur efficacité sur des critères cliniques et lympho-scintigraphiques dans des études menées en double aveugle. Seul ce médicament a l'AMM. Les diurétiques sont inefficaces.

Prévention des infections

Elle comporte des mesures d'hygiène rigoureuse, la prévention des traumatismes, le traitement des mycoses.

Traitement des infections

Elles seront traitées par pénicilline G ou amoxicilline par voie IV, relayée par la voie orale dès la disparition des signes locaux et généraux. Les récidives pourront être prévenues par des injections IM d'Extencilline®, à raison de 2,4 millions d'unités toutes les 3 semaines.

Traitement chirurgical

Ses indications sont rares, limitées en règle générale à l'excision des excès tissulaires résiduels après pressothérapie ou des plaques d'hyperkératose. La lymphangiectomie superficielle totale peut se compliquer d'infections et de nécrose, n'a pas toujours de bons résultats esthétiques et n'évite pas toujours les lymphœdèmes itératifs. Les interventions de dérivation, indiquées en cas d'échec du traitement physique bien conduit, ont des résultats inconstants.

Chapitre 13

Conduite à tenir devant une lésion cutanée achromique ou hypochromique

S. Belaïch et J. Di Lucca-Chrisment

DÉFINITION

On entend par lésion cutanée achromique ou hypochromique la disparition totale ou partielle de la pigmentation de la peau qui peut être congénitale ou acquise.

Il s'agit-là de situations fréquentes dominées par les diagnostics de pityriasis versicolor achromiant et de vitiligo. Cependant, de nombreuses autres affections peuvent être en cause et justifient une démarche diagnostique logique.

L'interrogatoire et l'examen clinique sont essentiels.

• *L'interrogatoire* va permettre en particulier de reconnaître le caractère congénital ou non de la dermatose, son éventuelle incidence familiale.

• *L'examen clinique* note l'aspect diffus ou circonscrit de la maladie, son caractère squameux ou non, son aspect atrophique ou scléreux. L'examen neurologique soigneux recherchera un trouble de la sensibilité. Un examen en lumière de Wood et un « scotch test » permettront de prouver l'existence d'un pityriasis versicolor.

Au terme de cette démarche, on aboutira le plus souvent à l'un des trois diagnostics ci-dessous.

PITYRIASIS VERSICOLOR ACHROMIANT

Cette affection due à *Malassezia furfur*, est très fréquente, atteignant surtout l'adulte jeune des deux sexes.

La maladie débute par des lésions jaunes ou brunâtres, finement squameuses, pouvant confluer en placards à bords figurés. Les éléments prennent volontiers un aspect achromique particulièrement après une exposition solaire. La desquamation est mise en évidence par le grattage à la curette qui ramène des petits lambeaux squameux (signe du copeau). L'examen en lumière de Wood montre une fluorescence verte permettant de déceler des lésions invisibles cliniquement.

La topographie élective est représentée par le tronc, la racine des membres supérieurs et le cou, mais des formes diffuses sont possibles. Le visage est exceptionnellement atteint, au contraire du cuir chevelu.

Le diagnostic peut éventuellement être confirmé par le « scotch test » qui montre au microscope de courts filaments mycéliens et des amas de petites spores rondes.

Le traitement actuel repose sur les imidazolés locaux, les formes de gel moussant (Kétoderm® gel moussant « monodose ») étant particulièrement adaptées car permettant de traiter l'ensemble du revêtement cutané.

VITILIGO (PHOTO 13-1)

Très certainement déterminée génétiquement, il s'agit d'une affection le plus souvent acquise, apparaissant à tout âge.

Elle se caractérise par des taches achromiques, de couleur uniforme, d'un blanc mat, punctiformes au début, pouvant entrer en coalescence pour former des taches de grande étendue.

Ces éléments ne sont pas squameux, ni atrophiques, ne s'accompagnent d'aucun signe fonctionnel. Une aire d'hyperpigmentation entoure volontiers la zone achromique.

La topographie élective est représentée par les régions péri-orificielles (bouche, yeux), axillaires, génitales, le dos des mains et les poignets mais n'importe quelle zone cutanée peut être atteinte et parfois la dépigmentation est quasi généralisée. Certains vitiligos ont un caractère métamérique.

Un halo achromique peut entourer un naevus pigmentaire réalisant le halo-naevus ou naevus de Sutton.

L'évolution du vitiligo est chronique, se faisant par poussées imprévisibles ; les lésions sont souvent découvertes après une exposition solaire en raison de la différence de teinte entre la peau normale et les zones achromiques mais il n'y a pas d'aggravation solaire.

Il faut connaître l'association de la maladie à des affections auto-immunes, telles que la thyroïdite d'Hashimoto, justifiant une des théories pathogéniques de l'affection : l'auto-immunité.

Le traitement est très décevant : la corticothérapie locale dans les formes très localisées, les psoralènes suivis d'expositions solaires, la puvathérapie dans les formes disséminées étant crédités des moins mauvais résultats.

ECZÉMATIDES ACHROMIANTES

Connues sous le nom de « dartres » ou de « pityriasis alba » elles atteignent surtout l'enfant.

Chez celui-ci, elles surviennent électivement sur les joues, sur le front ou autour de la bouche.

Les éléments débutent sous forme de lésions érythémato-squameuses, laissant place à des taches mal limitées, hypochromiques plus qu'achromiques, recouvertes de fines squames.

Ces lésions entrent souvent dans le cadre d'une maladie atopique, surtout lorsqu'elles sont multiples.



Photo 13-1 **Vitiligo.**

Chez l'adulte, on peut retrouver les mêmes lésions qui ont les mêmes caractères mais qui atteignent avec prédilection la face externe des bras et se révèlent souvent après une exposition solaire.

Le traitement de ces eczématides achromiantes est souvent décevant. On utilisera une dermo-corticothérapie lorsque le diagnostic est porté à la phase initiale érythémato-squameuse.

AUTRES DIAGNOSTICS

Lèpre vitiligoïde

C'est le quatrième diagnostic auquel il faut penser devant une lésion achromique. C'est souvent un diagnostic d'élimination.

Ce sont des taches hypomélaniques, souvent squameuses et qui sont le siège de troubles de la sensibilité (anesthésie ou hypoesthésie). Ces formes achromiques s'observent au cours de la lèpre tuberculoïde ou de la lèpre indéterminée.

La biopsie s'impose au moindre doute, lorsqu'il s'agit d'un sujet qui vient d'une zone d'endémie.

Achromies lenticulaires idiopathiques

Elles atteignent essentiellement les jambes et sont des petites taches blanches punctiformes qui surviennent chez les sujets à la peau très insolée. Ces lésions bénignes sont souvent un motif de consultation, le dermatologiste devant rassurer le patient devant ce désordre esthétique mineur.

CONCLUSION

Bien d'autres diagnostics peuvent être discutés devant des lésions achromiques ou hypochromiques cutanées. Nous ne ferons qu'en citer certaines :

– congénitales : dyschromie créole ou hypomélanose confluente médiothoracique, lignes de démarcation pigmentaire (de Fuchter Voigt), albinisme, dilutions pigmentaires, piebaldisme, sclérose tubéreuse de Bourneville ;

– acquises : *infectieuses :* syphilis secondaire (taches hypochromiques du « collier de Vénus »), lèpre tuberculoïde, pinta, onchocercose ; *d'origine chimique* (dermocorticoïdes) ou *physique externes* (UV, rayons X, cicatrices) ; *tumorales :* mélanome achromique ou régressif et mycosis fongoïde achromique ; *post-inflammatoires :* lupus érythémateux, sarcoïdose, psoriasis, eczéma ; lichen scléroatrophique, sclérodermie…

Chapitre 14

Conduite à tenir devant une érosion ou une ulcération génitale

F. Bouscarat

DÉFINITION, DIAGNOSTIC POSITIF

Ulcération et érosion muqueuses se définissent par une perte de substance du revêtement muqueux. L'érosion intéresse l'épithélium et le derme superficiel, l'ulcération intéresse l'épithélium et le chorion. Ces lésions répondent aux mêmes étiologies.

ULCÉRATIONS AIGUËS

Bien que les érosions génitales puissent relever d'étiologies diverses (mécaniques, traumatiques, caustiques…), **toute ulcération aiguë doit être considérée à priori comme une infection sexuellement transmise.**

Toute ulcération génitale est susceptible d'augmenter le risque de transmettre ou d'acquérir le VIH. Si la sémiologie conserve un intérêt « historique » et une aide au diagnostic, certains des travaux récents ont montré que l'aspect clinique de toute ulcération anogénitale avait

une valeur limitée et une très faible spécificité (en dehors du diagnostic d'herpès génital typique), soulignant la nécessité de pratiquer un bilan standardisé et un traitement probabiliste codifié devant toute ulcération anogénitale récente.

Toute ulcération génitale en France chez un sujet à risque est à considérer et à traiter comme un chancre syphilitique.

ULCÉRATIONS GÉNITALES INFECTIEUSES

Causes bactériennes

Syphilis

La syphilis est due à un spirochète, *Treponema pallidum*. Elle est en très nette recrudescence depuis ces treize dernières années. Initialement limitée à la population à risque des homosexuels masculins, elle commence à émerger chez les hétérosexuels multipartenaires ou non et expose par conséquent à la survenue de nouveaux cas de syphilis congénitale, affection quasi disparue dans les pays industrialisés depuis de nombreuses années.

En raison de sa gravité potentielle, elle doit être systématiquement évoquée. **Le chancre syphilitique,** dans sa forme typique, réalise une érosion unique, propre, superficielle de 5 à 10 mm de diamètre, arrondie ou ovalaire, de surface rouge vif, indolore et indurée. Il survient environ 3 semaines après le rapport contaminant. Ses localisations préférentielles sont le sillon balano-préputial, la vulve ou la paroi vaginale. Il peut également concerner la muqueuse buccale ou la région péri-anale, voire la muqueuse anale.

Il s'associe à des adénopathies satellites inguinales, en cas de chancre génital, indolores et non inflammatoires. Classiquement l'une des adénopathies est parfois beaucoup plus volumineuse que les autres.

Le diagnostic est souvent plus difficile et la sémiologie locale modifiée par une éventuelle surinfection locale (ulcération sale, douloureuse), voire des traitements locaux ou généraux (antiseptiques, antibiotiques…).

Le diagnostic repose sur les examens complémentaires indispensables au diagnostic de certitude.

L'examen direct au microscope à fond noir (ou ultra-microscope) peut mettre en évidence *Treponema pallidum* dans la sérosité de l'ulcération après grattage au vaccinostyle. Des faux négatifs sont cependant possibles en cas de traitement antiseptique local préalable.

La sérologie syphilitique est d'interprétation difficile à ce stade. Dans les premiers jours, elle est négative. Le FTA est le premier test à se positiver entre 5 et 7 jours après le début du chancre, suivi par le

TPHA entre 8 et 10 jours et le VDRL entre 10 et 20 jours après le début des symptômes.

Traitement. Le traitement repose sur la benzathine benzyl pénicilline (Extencilline®) à raison d'une injection de 2,4 MU en injection intramusculaire, qui est souvent douloureuse. Ce traitement est constamment efficace. En cas d'allergie à la pénicilline, la doxycycline peut être proposée à la posologie de 200 mg en deux prises quotidiennes pendant 20 jours.

Chez le sujet infecté par le VIH, en l'absence d'immunodépression sévère, et devant un chancre syphilitique, le traitement n'est pas différent.

Ulcérations au cours des formes plus tardives. Des syphilides ulcéreuses ou papulo-érosives sont possibles à un stade plus tardif (syphilis « secondaire »). Elles sont très riches en tréponèmes. Les syphilides muqueuses sont le plus souvent érosives (« plaques fauchées ») parfois ulcéreuses. Elles siègent surtout sur la langue et s'accompagnent des autres signes de la syphilis secondaire. On retrouve du *Treponema pallidum* au prélèvement. La sérologie syphilitique (TPHA, VDRL) est toujours positive.

Le traitement n'est pas différent de celui des formes décrites précédemment.

En cas d'immunodépression avancée plusieurs injections d'extencilline sont parfois conseillées et d'autres facteurs sont à prendre en compte (existence d'anomalies oculaires ou neurologiques, données biologiques du LCR (protéinorachie, cellularité du liquide céphalo-rachidien, taux du VDRL dans le LCR…). Au stade de syphilis purement sérologique, le traitement repose sur 3 injections successives de benzathine benzyl pénicilline à 1 semaine d'intervalle.

Chancre mou

Il est rare dans les pays industrialisés, en dehors de milieux particuliers (prostitution, grandes métropoles). L'agent responsable est *Hemophilus ducreyi* responsable d'ulcérations multiples, profondes, sales, non indurés, à bord irréguliers siégeant plutôt sur le versant cutané des organes génitaux, Il est douloureux et survient rapidement après le contage (moins de 5 jours). Il s'associe à une ou plusieurs adénopathies rapidement inflammatoires, souvent unilatérales, évoluant vers le ramollissement et la fistulisation à la peau (bubon), très évocatrices du diagnostic.

Chancres mixtes

Des chancres mixtes (syphilitique et mou) peuvent être contractés lors d'un même rapport : la lésion a d'abord l'aspect d'un chancre mou, puis vers le 15e jour, s'indure, devient « propre », lisse, régulière. Les adénopathies initiales plutôt unilatérales se bilatéralisent secondairement.

Le diagnostic est évoqué sur les arguments cliniques précédents. La certitude diagnostique repose sur la mise en évidence de l'*Hæmophilus ducreyii* au niveau de la sérosité du chancre ou de la ponction ganglionnaire sur un examen direct du frottis après coloration au gram. Cet examen manque cependant de sensibilité. Une mise en culture sur milieu spécifique permet l'identification formelle ; cependant elle s'avère souvent délicate.

Traitement. Plusieurs antibiotiques sont efficaces en cas de chancre mou :

– ceftriaxone (Rocéphine®) à raison de 1 g en intramusculaire en dose unique ;

– érythromycine : 1 g deux fois par jour per os pendant 10 jours ;

– azithromycine : 1 g par voie orale en dose unique ;

– ciprofloxacine : 500 mg 2 fois par jour pendant 3 jours.

En cas de chancre mixte, ce traitement ne dispense pas du traitement de la syphilis selon les modalités sus-décrites.

Maladie de Nicolas-Favre ou lymphogranulomatose vénérienne (LGV)

Cette infection à point de départ génital mais au tropisme locorégional, est due aux serovars L1, L2 ou L3 de *Chlamydia trachomatis*. Cette infection sexuellement transmissible était devenue très rare dans les pays industrialisés et rencontrée essentiellement dans les pays en voie de développement, endémique en Afrique, en Inde, en Asie du sud-est et dans les Caraïbes. Elle est réapparue ces dernières années dans un contexte épidémiologique et dans une forme clinique particulière.

Elle évolue classiquement en 3 phases :

– une phase primaire caractérisée par la présence de microchancres d'inoculation passant souvent inaperçus car situés la plupart du temps au niveau intra-urétral.

Transitoire, survenant 3 à 30 jours après le contage, la lésion initiale (papule, pustule ou érosion génitale indolore) siège sur le gland, la vulve, le vagin, le col utérin parfois la bouche ou l'anus et disparaît ensuite.

Chez l'homosexuel, des anorectites aiguës avec ténesme, douleurs rectales et écoulement muco-purulent sont décrites ;

– une phase secondaire 10 à 30 jours après la lésion initiale et caractérisée par une **lymphadénopathie** (« bubon »), plus souvent inguinale, unilatérale qui se fistulise à la peau en « pomme d'arrosoir » ;

– une phase tertiaire caractérisée par un envahissement périnéal progressif à partir de la lésion primaire responsable de rectites, colites, fistules et sténoses de survenue plus fréquente chez la femme et chez l'homosexuel. Des évolutions lymphœdémateuses éléphantiasiques sont possibles.

La LGV est réapparue depuis fin 2003 au sein de populations d'homosexuels masculins multipartenaires d'abord aux Pays-Bas puis dans toute l'Europe. Elle est due à *Chlamydia trachomatis* sérovar L2. Les sujets infectés sont contaminés lors de rapports anaux insertifs et réceptifs non protégés dans des lieux de rencontres avec des partenaires anonymes. Dans la majorité des cas il existe d'autres IST. Une co-infection à VIH est observée dans 90 % des cas.

La *Chlamydia* peut être identifiée à partir de la sérosité issue des adénopathies, par mise en culture. Dans le contexte des formes rectales observées actuellement un prélèvement local est effectué à l'écouvillon. Le génome de *C. trachomatis* est identifié par PCR et le sérovar déterminé après envoi au laboratoire de référence. Rappelons que des rectites à *C. trachomatis* « non LGV » (sérovars D à K) sont également possibles. Ces dernières répondent à un traitement de 7 jours.

Le traitement des LGV repose sur l'utilisation des cyclines : doxycycline à 200 mg par jour pendant une durée de 21 jours minimum ou aussi longtemps que les symptômes d'anorectite persistent. L'érythromycine (1 g 2 fois par jour pendant 21 jours minimum) est également efficace.

Donovanose

Cette affection rare observée essentiellement dans les pays tropicaux est due à une bactérie, *Calymmatobacterium donovanensis*, non cultivable. Elle est à l'origine de lésions chancriformes, indolores, de grande taille, en plateau, sans adénopathie satellite.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de corps de Donovan intracellulaires par coloration de Giemsa sur un frottis lésionnel ou une biopsie de l'ulcération. En l'absence de traitement par cyclines (10 jours) l'évolution est parfois chronique.

Autres causes bactériennes

Des balanites et vulvites érosives d'origine gonococcique sont possibles. Elles sont associées à l'urétrite gonococcique classique. Le diagnostic positif repose sur l'examen bactériologique direct d'un prélèvement local après coloration au bleu de méthylène (cocci Gram négatif). La culture permet l'identification du gonocoque. Le traitement repose sur la ceftriaxone (500 mg IM en dose unique) (DU), la ciprofloxacine 500 mg per os DU ou la cefixime 400 mg per os DU.

Causes virales

Infection à herpès virus simplex (HSV)

L'herpès génital est l'infection sexuellement transmise la plus fréquemment responsable d'érosions ou d'ulcérations génitales. Bien que

classiquement dû à HSV2, l'herpès génital est de plus en plus souvent dû à HSV1. Les études les plus récentes montrent que HSV1 est la plupart du temps identifié au cours des primo-infections tandis qu'HSV2 est majoritaire au cours des épisodes de récurrence.

Les érosions sont observées au cours de la primo-infection ou des récurrences. Les érosions ou ulcérations des muqueuses font suite à des vésicules transitoires car fragiles et par conséquent rapidement rompues. Elles sont arrondies ou polycyliques en cas de confluence de plusieurs vésicules.

La primo-infection génitale est très douloureuse, surtout chez la femme. Elle réalise une vulvovaginite intense avec présence d'érosions arrondies ou polycycliques, d'adénopathies inguinales bilatérales douloureuses. Une rétention d'urine transitoire est possible. Chez l'homme : les érosions sont souvent plus punctiformes, parfois groupées en bouquets, souvent plus étendues. Elles siègent dans le sillon balano-préputial, sur le gland, voire le fourreau de la verge. Des lésions périanales sont possibles, surtout chez la femme.

Les récurrences herpétiques génitales se caractérisent par la présence de vésicules groupées en bouquets sur une base érythémateuse, précédées ou accompagnées de sensations de cuisson ou de paresthésies auxquelles font suite des érosions arrondies.

Diagnostic. Le diagnostic est le plus souvent clinique. L'herpès génital constitue la seule cause infectieuse d'ulcérations secondaires à des vésicules. Les examens suivants sont donc réservés à des situations particulières et ne doivent pas être effectués systématiquement.

L'effet cytopathogène caractéristique des herpèsvirus peut être mis en évidence après coloration au Giemsa grâce au cytodiagnostic de Tzanck effectué après grattage d'une érosion et frottis sur lame de la sérosité obtenue. On observe une dégénérescence ballonisante des cellules épithéliales.

La détection de l'antigène viral par immunofluorescence ou immunoenzymologie (ELISA) est peu utilisée. Elle est sensible et spécifique et permet la distinction entre HSV1 et HSV2.

La culture virale plus longue (2 à 3 jours) reste cependant la technique de référence. Elle distingue également les types 1 et 2. La sérologie herpétique n'a pas sa place dans la démarche diagnostique initiale devant des ulcérations génitales.

Traitement. Le traitement de la primo-infection herpétique génitale repose désormais sur le valaciclovir à 500 mg matin et soir pendant 10 jours. Pour les récurrences le traitement n'est systématique qu'en fonction de la sévérité des lésions : valaciclovir 500 mg 2 fois ou 1 000 mg 1 fois par jour pendant 5 jours. Les traitements antiherpétiques locaux n'ont pas démontré d'efficacité suffisante pour être proposés. Les soins locaux antiseptiques sont le plus souvent suffisants.

En cas d'herpès récurrent (plus de 6 poussées par an), on peut proposer, en traitement préventif, valaciclovir à la posologie de 1 comprimé (500 mg/j) sur une période test de 6 mois.

Ulcère aigu de la vulve de Lipschutz

L'ulcère aigu de la vulve réalise une lésion le plus souvent unique de localisation vulvaire, hyperalgique, de survenue brutale, non sexuellement transmise. Il survient classiquement chez l'adolescente vierge au cours d'une primo-infection virale, le plus souvent due au virus Epstein-Barr (mononucléose infectieuse). Son aspect clinique est assez stéréotypé. L'évolution est spontanément favorable sans récidive, ce qui constitue un argument diagnostique rétrospectif.

Cas particuliers des sujets immunodéprimés : patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Les récurrences herpétiques sont fréquentes dès les stades précoces de l'infection à VIH. Elles sont habituellement bénignes, d'évolution rapidement favorable relevant des mêmes traitements que chez l'immunocompétent. Cependant, en cas d'immunodépression sévère, au stade de sida en particulier, l'herpès cutanéo-muqueux peut devenir extensif ou chronique, volontiers atypique sous la forme d'ulcérations anogénitales chroniques douloureuses.

Dans ce cadre, le diagnostic clinique est parfois difficile. Il peut nécessiter un prélèvement biopsique pour culture virale ou de façon plus pragmatique un traitement antiviral d'épreuve.

Le traitement repose encore parfois sur l'aciclovir par voie intraveineuse à la posologie de 15 mg/kg/j. Cependant, la biodisponibilité du valaciclovir permet de traiter par cette molécule la majorité des cas depuis l'utilisation des traitements antirétroviraux combinés puissants. Il existe très exceptionnellement des herpès chroniques résistants à l'aciclovir. Ils s'observent quasi exclusivement en cas d'immunodépression sévère. Le traitement repose alors sur le foscarnet en perfusion intraveineuse.

Il faut aussi souligner les formes particulières d'herpès chroniques pseudo-tumoraux décrites ces dernières années chez des sujets infectés par le VIH n'ayant pas d'immunodépression profonde et parfois bien contrôlés sur le plan immunovirologique. Le tableau survient majoritairement chez des sujets originaires d'Afrique subsaharienne. Il réalise une lésion bourgeonnante ulcérée faisant discuter un carcinome épidermoïde ou une lésion en rapport avec une infection à papillomavirus. Cela nécessite de pratiquer une biopsie souvent difficile à interpréter (infiltrat inflammatoire polymorphe souvent riche en plasmocytes)

et la recherche d'HSV en culture ou PCR. Le plus souvent, les anti-herpétiques classiques (valaciclovir oral ou aciclovir IV) sont efficaces mais le recours au foscarnet, voire à d'autres traitements plus lourds, (cidofovir [pas d'AMM dans cette indication], thalidomide) est parfois mentionné.

Infection à VIH

La primo-infection à VIH est symptomatique dans 50 à 70 % des cas. Des manifestations cutanéo-muqueuses sont présentes dans plus de 50 % des cas : outre le contexte fébrile, les polyadénopathies cervicales, le tableau neurologique, une diarrhée éventuelle, une pharyngite associée à un rash maculo-papuleux, et des ulcérations à l'emporte-pièce de la muqueuse buccale sont parfois associés à des ulcérations génitales. Le diagnostic repose sur une antigénémie P24 positive.

Causes mycologiques

Balanites et vulvites érosives à *Candida*

Elles sont le plus souvent considérées à tort comme des infections sexuellement transmises. Certaines candidoses peuvent être érosives, notamment au niveau de la muqueuse génitale masculine. Les érosions sont recouvertes d'un enduit blanchâtre, reposant sur une zone inflammatoire plus étendue. Elles sont douloureuses ou prurigineuses. Le diagnostic repose sur le prélèvement mycologique : examen direct et culture sur milieu de Sabouraud. Le traitement repose sur l'utilisation de traitements locaux antifongiques imidazolés sous formes diverses (crèmes, ovules), voire traitement oral dans les formes récidivantes.

Causes parasitaires

Balanites et vulvites érosives à *Trichomonas*

Elles sont exceptionnellement érosives. L'examen direct permet le diagnostic. Le traitement repose sur le métronidazole (2 g en DU) ou ses dérivés.

ULCÉRATIONS GÉNITALES CAUSTIQUES OU TRAUMATIQUES

L'anamnèse permet de préciser les circonstances de survenue de l'ulcération, généralement après :

– un rapport sexuel : l'examen permet de préciser l'aspect de l'ulcération : déchiqueté, saignotant, douloureux. La cicatrisation est en règle générale rapide. L'anamnèse doit systématiquement rechercher des facteurs de risque d'infections sexuellement transmises et faire proposer le bilan jugé nécessaire pour dépister et traiter celles-ci ;

– application locale sur la muqueuse génitale de topiques irritants non adaptés, parfois responsable d'ulcérations caustiques : ammoniums quaternaires, réalisant parfois des ulcérations aphtoïdes à contours volontiers géographiques.

Aphtes

Les aphtes réalisent des ulcérations arrondies douloureuses, entourées d'un halo inflammatoire à fond blanc jaunâtre (« beurre frais »). Ils affectent plus volontiers la muqueuse buccale. Leur prévalence est élevée dans la population générale. Ils sont beaucoup plus rares sur la muqueuse génitale où leur présence doit faire rechercher des signes associés évocateurs d'une maladie de Behçet dont ils constituent un des critères diagnostiques majeurs.

Toxidermies bulleuses

Certains médicaments peuvent être responsables de lésions bulleuses localisées à la région génitale. Celle-ci laisse rapidement place à des érosions post-bulleuses.

L'érythème pigmenté fixe est une forme particulière de toxidermie bulleuse affectant volontiers la muqueuse génitale, parfois isolément. Il peut même (rarement) être responsable d'une lésion bulleuse unique génitale et pose dans ce cas des difficultés diagnostiques. Le diagnostic repose sur l'anamnèse et la biopsie éventuelle de la lésion

L'érythème polymorphe, syndrome relevant d'étiologies infectieuses (herpès, mycoplasme…), ou l'ectodermose pluri-orificielle médicamenteuse peuvent également se manifester par des érosions génitales mais affectent également les autres muqueuses.

Causes rares

Des érosions post-bulleuses peuvent s'observer dans le cadre de maladies bulleuses auto-immunes rares dont le diagnostic repose sur des examens effectués dans le cadre d'une prise en charge en milieu dermatologique spécialisé : pemphigus vulgaire, pemphigoïde cicatricielle, pemphigoïde bulleuse.

De même, des ulcérations génitales aiguës sont possibles au cours :

– d'affections dermatologiques ou systémiques. Le diagnostic passe par la reconnaissance des autres signes et les lésions muqueuses

s'intègrent dans un cortège de symptômes extra génitaux aboutissant au diagnostic. La biopsie d'une lésion apporte des éléments permettant de rattacher les manifestations génitales à la maladie elle-même : lichen érosif, sarcoïdose, maladie de Wegener, maladie de Crohn ;

– de maladies infectieuses : typhoïde, diphtérie, rougeole, mononucléose infectieuse, varicelle, maladie des griffes du chat, amibiase, filariose, gale, etc.

• Points importants

1. Les ulcérations génitales (UG) sont souvent d'origine infectieuse.

2. En France, toute UG aiguë est à considérer à priori comme une syphilis +++.

3. L'herpès (HSV) est une cause fréquente et évidente lorsqu'il existe des vésicules (zona possible mais beaucoup plus rare).

4. Il ne faut pas méconnaître une primo-infection VIH, cause rare d'UG (signes associés : fièvre, polyadénopathies, éruption cutanée) mais très probable en cas d'ulcérations bipolaires (bucco-génitales).

5. En l'absence de vésicules, le diagnostic étiologique d'une UG est très difficile sur la clinique (Syphilis ? Herpès ? Primo-infection VIH ?) car la surinfection est fréquente et la valeur prédictive positive des éléments cliniques (douleur, induration...) est faible.

6. Les autres causes d'UG infectieuses sont plus rares (chancre mou, LGV et donovanose à éliminer et évoquées sur le contexte de contact en zone endémique ou le contexte épidémique (LGV chez homosexuels masculins multipartenaires), voire exceptionnels (ulcère aigu de la vulve de Lipschütz au cours d'une mononucléose infectieuse, aphtose bipolaire, maladie de Behçet, entéropathies inflammatoires (RCH, Crohn), leuconeutropénies, dermatoses bulleuses (toxidermie, pemphigoïde cicatricielle, pemphigus vulgaire, lichen érosif), causes physiques (traumatiques, caustiques, brûlures, pathomimie).

7. La moitié des cas d'UG reste inexpliquée dans les meilleures séries.

• Bilan minimum devant une ulcération aiguë

– Exclure une syphilis : examen microscopique au fond noir si disponible et sérologie (VDRL-TPHA ± FTA ± ELISA).

– Recherche d'herpès par culture ou PCR.

– Recherche de *Chlamydia trachomatis* par PCR.

– Bactériologie standard.

– Sérologie VIH et ag P 24 ou virémie VIH (+ contrôle ultérieur).

– ± selon données de l'interrogatoire et de l'examen clinique :

- grattage à la curette des bords pour examen direct après coloration Giemsa et Gram (*Haemophilus ducreyi*, et corps de Donovan),
- recherche d'*Haemophilus ducreyi* par culture.

ULCÉRATIONS CHRONIQUES

Devant toute ulcération chronique, il faut évoquer un cancer.

Les cancers génitaux sont très majoritairement des carcinomes épidermoïdes développés sur une muqueuse saine ou sur des lésions précarcinomateuses comme la maladie de Bowen (PVH 16-18), des leucokératoses, un lichen scléreux…

Le diagnostic repose sur l'examen histologique d'un prélèvement ou mieux de l'ensemble de la lésion afin de ne pas méconnaitre un foyer invasif localisé. Le bilan et la prise en charge font l'objet de chapitres spécifiques. Le traitement est le plus souvent chirurgical.

Les autres causes d'ulcérations chroniques sont plus exceptionnellement *infectieuses* : herpès chronique (*voir* le paragraphe sur les sujets immunodéprimés), parasitoses (amibiase, bilharziose), tuberculose urogénitale, gommes syphilitiques ; ou *inflammatoires* : neutropénies sévères, entéropathies inflammatoires (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), maladie de Behçet.

Bilan d'une UG subaiguë, récidivante ou chronique

• Recherche d'HSV1, HSV2 : culture ou PCR, à compléter par une sérologie spécifique de type si culture et PCR négatives (éliminer un herpès chronique).
• Sérologie VIH.
• Biopsie pour examen histologique : objectif : éliminer une tumeur ulcérée si l'UG est chronique.
• ± immunofluorescence cutanée si suspicion de dermatose bulleuse auto-immune.
• Rechercher toutes les autres IST.
• Investigation orientée en fonction du contexte :
– parasitaire : ulcération génitale chronique au cours d'une amibiase, d'une bilharziose anogénitale ;
– inflammatoire : neutropénie cyclique (NFS), aphtose bipolaire, maladie de Behçet, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique.

Chapitre 15

Conduite à tenir devant une urétrite

F. Bouscarat

L'urétrite traduit une inflammation urétrale le plus souvent provoquée par un agent infectieux sexuellement transmis. *Neisseria gonorrhϾ* et *Chlamydia trachomatis (serovar D* à *K)* sont les agents les plus fréquemment responsables d'urétrites. Une urétrite peut se manifester par un écoulement urétral ou une symptomatologie fonctionnelle (gêne intracanalaire, brûlures mictionnelles, pollakiurie…) sans être responsable d'un écoulement urétral.

ANAMNÈSE

Bien que les données paracliniques soient les critères majeurs du diagnostic, l'interrogatoire doit préciser :

– l'orientation sexuelle du patient (hétéro-, homo-, bisexualité), ses habitudes sexuelles (nombre de partenaires, utilisation de préservatifs) ;

– des antécédents d'infections sexuellement transmises ou de séropositivité connue pour le VIH ;

– des antécédents d'allergie médicamenteuse aux antibiotiques en particulier ;

– le type de symptomatologie fonctionnelle et les caractères de l'écoulement urétral ;

– la chronologie de survenue de ces manifestations par rapport à un rapport sexuel identifié comme étant à risque. Il est fondamental, à cette occasion, de préciser comme pour la syphilis qu'une urétrite peut être transmise par fellation et que le portage de gonocoque au niveau pharyngé peut être parfaitement asymptomatique chez la (le, les) partenaire(s).

URÉTRITES MASCULINES

Le diagnostic d'urétrite se pose essentiellement chez l'homme car chez la femme, si des symptômes urétraux sont possibles, les germes responsables d'urétrite génèrent, pour des raisons anatomiques, principalement des cervicovaginites.

Définition

L'urétrite se définit comme une inflammation urétrale le plus souvent provoquée par un agent infectieux. L'inflammation de l'urètre peut être définie cytologiquement par la présence d'au moins 10 polynucléaires neutrophiles à l'examen du premier jet d'urine (grossissement × 400) ou au moins 5 polynucléaires neutrophiles au frottis urétral (grossissement × 1 00).

Germes responsables

On distingue les urétrites gonococciques et les urétrites non gonococciques (UNG).

Les urétrites gonococciques sont dues à *Neisseria gonorrhϾ*, bactérie Gram négatif, intracellulaire et sont toujours sexuellement transmises.

Les urétrites non gonococciques sont principalement dues à *Chlamydia trachomatis*, bactérie intracellulaire obligatoire. Responsable d'urétrite à transmission sexuelle, elle est la première cause d'urétrite, responsable de 20 à 50 % des UNG.

Mycoplasma genitalium, agent mis en évidence récemment, est moins fréquemment responsable d'urétrite et sa mise en évidence plus difficile.

Trichomonas vaginalis cause plus rarement des urétrites masculines mais il doit être recherché en seconde intention.

Ureaplasma urealyticum n'est plus guère considéré comme un agent responsable d'urétrites aiguës.

Éléments clés du diagnostic

La symptomatologie est variable : écoulement urétral purulent ou séreux, prurit canalaire, brûlures mictionnelles, dysurie, pollakiurie.

URÉTRITE GONOCOCCIQUE

Neisseria gonorrhϾ est transmis sexuellement par contact direct génito-génital, -oral, -anal…

L'incubation est courte, environ 48 heures, et dans tous les cas inférieure à 5 jours. Cette période est contagieuse.

La symptomatologie est bruyante. L'écoulement urétral est purulent, jaunâtre, associé à une dysurie marquée (« chaude-pisse »). Une balanite gonococcique est parfois associée chez le sujet non circoncis. Dans les formes non compliquées, il n'y pas d'adénopathie satellite ni de fièvre, et le reste de l'examen clinique est normal. Plus rarement, l'écoulement est clair. La gêne urétrale est exceptionnellement isolée. Le portage asymptomatique est rarissime. Une anorectite ou une pharyngite spécifiques sont possibles, le plus souvent asymptomatiques, plus fréquentes chez l'homosexuel. Dans ce contexte, des prélèvements locaux sont proposés.

Diagnostic positif

Il peut être immédiat par l'examen direct du frottis de l'écoulement coloré au Gram ou au bleu de méthylène ; la sensibilité de cet examen est proche de 100 %. Il permet de visualiser des diplocoques intracellulaires affirmant le diagnostic dont la confirmation est apportée en 24-48 heures par les cultures sur milieux spéciaux (gélose chocolat ou milieu au sang cuit, atmosphère riche en CO_2). L'antibiogramme permet de rechercher une production de bêtalactamase.

Les techniques d'amplification génique (PCR) permettent d'identifier le gonocoque sur des prélèvements « non invasifs » (1er jet d'urine par exemple). Des kits de détections combinées de gonocoque/chlamydia sont disponibles mais leur place n'est pas encore définie de façon consensuelle.

URÉTRITES À *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* (CT)

Clinique

Comme le gonocoque, CT peut être transmis sexuellement par contact direct génito-génital-, -oral, -anal. L'incubation est variable : quelques jours à quelques mois, en moyenne 10 à 15 jours.

L'infection est le plus souvent asymptomatique. Le portage asymptomatique de *C. trachomatis* est fréquent (10 %) dans les populations à risque (adolescents et adultes jeunes).

Quand elle est symptomatique, l'urétrite est responsable d'un écoulement dans moins de 50 % des cas, le plus souvent modéré translucide, ou parfois responsable de symptômes urétraux sans écoulement. Anorectite et pharyngite sont également possibles mais l'infection se résume plus souvent à un simple portage.

Diagnostic

Le diagnostic est difficile, l'examen direct sur lame impossible.

La culture sur milieux cellulaires après grattage urétral (douloureux) est très spécifique (100 %) mais insuffisamment sensible, longue (3 à 7 jours), coûteuse, et réservée à des laboratoires spécialisés. Elle n'est plus utilisée en routine.

L'amplification génique par PCR est l'examen de choix : elle est plus sensible et plus acceptable car elle se pratique sur le premier jet d'urine (10 à 20 ml) au minimum 2-3 heures après la dernière miction.

Les sérologies de *Chlamydia trachomatis* n'ont aucun intérêt dans le diagnostic des infections génitales basses non compliquées (mauvaise spécificité, mauvaise sensibilité et réactions croisées avec *C. pneumoniæ*). Elles ne distinguent pas les infections actives des infections anciennes.

URÉTRITES À *MYCOPLASMA GENITALIUM*

Clinique

Mycoplasma genitalium (MG) est une bactérie intracellulaire dont la croissance dépend de la cellule hôte qu'elle infecte. Sa culture n'est pas réalisable en routine. MG serait responsable de 20 à 40 % des urétrites masculines aigues non gonococciques non chlamydiennes. L'infection génère le plus souvent un écoulement purulent. Le rôle de cette bactérie est également démontré dans les urétrites récidivantes et chroniques.

Diagnostic

MG n'est mis en évidence que par des techniques de PCR (effectuées sur l'écoulement ou sur un premier jet urinaire) disponibles seulement dans certains centres. Sa sensibilité aux traitements sus-cités ne doit pas faire méconnaître son rôle éventuel dans la survenue d'urétrites chez des patients pour lesquels les recherches paracliniques sont négatives. La recherche de MG est à envisager devant des urétrites n'ayant pas répondu aux antibiotiques actifs sur le gonocoque et la *Chlamydia*.

AUTRES AGENTS PATHOGÈNES RESPONSABLES D'URÉTRITES NON GONOCOCCIQUES

• *Trichomonas vaginalis* est un parasite facilement mis en évidence par un examen direct. Il est rarement responsable d'une urétrite masculine.

• *Ureaplasma urealyticum* est mis en évidence par des cultures sur milieux spéciaux. Cet agent infectieux est considéré comme pathogène chez l'homme, responsable d'urétrites peu symptomatiques, rarement responsable d'un écoulement évident. Un seuil de positivité correspondant à un taux supérieur à 10^4 UCC/ml est un argument considéré comme suffisant pour le diagnostic. Ce germe est très régulièrement sensible aux cyclines prescrites pour éradiquer *C. trachomatis*. Les macrolides sont également efficaces.

• *Mycoplasma hominis* ne semble pas pathogène chez l'homme tandis que chez la femme il est considéré comme tel en cas d'infection intense. Les cyclines et les macrolides sont efficaces.

COMPLICATIONS DES URÉTRITES

Une gonococcie non diagnostiquée et non traitée peut se compliquer :

– d'une orchi-épididymite responsable de la survenue d'une grosse bourse douloureuse inflammatoire, unilatérale, associée à l'augmentation de volume de l'épididyme sensible à la palpation. Ces symptômes surviennent volontiers en contexte fébrile et cette complication expose à un risque d'obstruction épididymaire, avec azoospermie uni- voire bilatérale et stérilité secondaire ;

– d'une prostatite responsable d'une dysurie majeure avec fièvre élevée associée à des douleurs périnéales. Le toucher rectal met en évidence une prostate ramollie très douloureuse ;

– d'une cowperite, tysonite, balanite plus rarement d'une septicémie, d'une conjonctivite gonococcique (manuportage) ;

– d'une polyarthrite ou d'oligo-arthrites asymétriques des poignets, genoux, chevilles et des mains avec ténosynovites associées ; ou plus rarement de mono-arthrites aiguës dans le contexte d'une septicémie gonococcique subaiguë. Ce tableau affecte le plus souvent l'adulte jeune, plus fréquemment la femme ou l'homme homosexuel dont le foyer gonococcique initial (cervical, pharyngé, rectal) est passé inaperçu car resté asymptomatique ;

– les autres atteintes secondaires hépatiques, méningées, endocarditiques ou spléniques sont plus rares.

Une infection génitale basse à *Chlamydia* est plus volontiers asymptomatique, plus volontiers ignorée et en conséquence plus souvent responsable de complications qu'une infection gonococcique.

Des *orchi-épididymites* sont possibles (50 % des orchi-épididymites aiguës avant 40 ans), voire des prostatites (plus discutées). Les sérologies sont ici intéressantes (titres élevés). Plus rarement, un *syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter* peut être observé.

CERVICOVAGINITES

L'atteinte de l'endocol s'exprime par des leucorrhées qui définissent les cervicovaginites.

Sur le plan cytologique la définition est moins consensuelle que pour les urétrites masculines car les données cytologiques varient avec le cycle menstruel : > 10 polynucléaires (PN) ou > 20 PN/champ au grossissement 100.

Lors de l'examen des formes typiques on visualise le pus à l'orifice cervical mais des formes plus frustres sont possibles : col fragile, friable, hémorragique, glaire translucide, polynucléaires rares ou absents.

N. gonorrhϾ et *C. trachomatis* sont responsables de cervicites mucopurulentes associant :

– une exocervicite avec un col érythémateux et friable ;

– une endocervicite ;

– un écoulement mucopurulent par le col, responsable de leucorrhées, motif habituel de la consultation.

Au cours des formes non compliquées, on n'observe ni fièvre ni douleurs abdominales ni adénopathies. Les touchers pelviens sont normaux. Des anorectites et pharyngites sont possibles.

La responsabilité de *Mycoplasma genitalium* dans les cervicites est discutée.

CERVICITE GONOCOCCIQUE

Isolée, elle est souvent asymptomatique.

Diagnostic

Le diagnostic repose non pas tant sur l'examen direct d'un frottis endocervical, sur lame avec coloration au bleu de méthylène et surtout au Gram (présence de polynucléaires, disparition des bacilles de Döderlein) que sur la culture sur milieux spéciaux. En effet l'examen direct est difficile à interpréter car des polynucléaires neutrophiles sont normalement présents au niveau cervical et la flore cervicovaginale normale est riche. La sensibilité du frottis est faible (20 à 30 %). Une recherche de gonocoque doit être effectuée dans l'urètre, le rectum et le pharynx, et surtout dans les cultures sur milieux spéciaux à la recherche de *N. gonorrhϾ*.

CERVICITE À *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

C. trachomatis est la première cause de cervicite mucopurulente. Le tableau clinique est assez similaire à la cervicite gonococcique. Les formes asymptomatiques où les examens clinique et gynécologique sont normaux, sont très fréquentes (environ 10 % des femmes jeunes hébergent *C. trachomatis*).

Diagnostic

Il repose sur la recherche de *C. trachomatis* par culture sur milieux spéciaux aux deux sites (col et urètre). Bonne sensibilité des PCR. La PCR du premier jet d'urine peut remplacer la culture urétrale.

COMPLICATIONS DES CERVICO-VAGINITES

Gonococcie

• *Bartholinite :* abcès d'une petite lèvre, fièvre élevée.

• *Salpingite :* les salpingites gonococciques sont rares actuellement. Elles se manifestent par des douleurs pelviennes et une fièvre élevée (salpingite aiguë), de vagues douleurs abdominales et fièvre (forme subaiguë). Un risque d'obstruction tubaire avec stérilité et grossesse extra-utérine existe.

• *Périhépatite* (syndrome de Fitz-Hugh-Curtis) : c'est un tableau de cholécystite aiguë avec atteinte péritonéale : diagnostic laparoscopique.

• *Septicémie gonococcique subaiguë :* elle est plus fréquente chez la femme que chez l'homme du fait de la plus grande fréquence de gonococcies génitales non diagnostiquées.

Infections urogénitales à *Chlamydia trachomatis*

La salpingite est la principale complication ; le plus souvent subaiguë ou chronique, son diagnostic est tardif et difficile : vagues douleurs abdominales, en particulier, au moment des règles, risque majeur de stérilité tubaire. *C. trachomatis* est responsable de 50 % des salpingites décelées chez la femme jeune et de 70 % des stérilités tubaires, par une douleur latérale au toucher vaginal, ou l'empâtement d'un cul-de-sac.

Les sérologies de *C. trachomatis* sont caractérisées par un titre élevé d'anticorps de classe IgG, la présence d'IgM anti-*C. trachomatis* et une ascension des anticorps à quinze jours d'intervalle :

– périhépatite ;

– bartholinite (rare) ;
– syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (rare chez la femme).

Traitement

La sensibilité du gonocoque aux antibiotiques est variable. Les traitements par quinolones ne sont désormais envisageables que si l'on a la possibilité de disposer d'un prélèvement bactériologique avec culture et antibiogramme. En effet le taux de résistance des gonocoques aux quinolones est élevé. Ces molécules ne sont donc plus recommandées dans le traitement probabiliste d'une urétrite en l'absence de prélèvement bactériologique. La nécessité d'un prélèvement bactériologique systématique devient d'autant plus fondamentale que l'émergence de souches de gonocoques résistants aux céphalosporines a été très récemment observée dans plusieurs pays et a fait l'objet d'une alerte par l'OMS en 2012.

Il faut toujours :

– rechercher d'autres IST (herpès génital, condylomes, par exemple), proposer une sérologie de la syphilis et une sérologie VIH, vérifier le statut vaccinal hépatite B et proposer une vaccination, si nécessaire ;

– associer un traitement antichlamydien devant une gonococcie (30 % d'associations).

Mesures de prévention

• Insister sur la gravité potentielle des IST, les risques encourus, la nécessité de modifier les comportements sexuels (préservatifs).

• Proposer de convoquer, dépister et traiter l'ensemble des partenaires lorsque cela est possible.

• Prôner l'abstinence sexuelle pendant 7 jours.

Suivi

On propose une visite de contrôle indispensable à une semaine pour constater la guérison clinique, vérifier la tolérance et communiquer les résultats, voire adapter le traitement au germe identifié et à l'antibiogramme. À ce stade, les prélèvements bactériologiques de contrôle ne sont pas nécessaires, sauf exception (atteinte extragénitale non traitée par ceftriaxone). Une sérologie VIH est proposée 2 à 3 mois après l'épisode.

EN PRATIQUE

TRAITEMENT DES URÉTRITES AIGUËS AVANT LE RÉSULTAT DES CULTURES

En cas de diplocoque Gram négatif à l'examen direct ou d'urétrite purulente et examen direct non disponible : *N. gonorrhϾ* (20 à 50 %100), *Chlamydia* (associée dans 6 à 30 % des cas).

• Ceftriaxone (Rocéphine®) 500 mg IM en dose unique ou cefixime (Oroken®) 400 mg PO en dose unique ou spectinomycine[1] 2 g IM en dose unique ou ciprofloxacine[1] (Ciflox®) 500 mg PO en dose unique ou ofloxacine (Oflocet®) 400 mg PO en dose unique et azithromycine 1 g PO ou doxycycline 100 mg × 2 PO/j pendant 7 jours.

Urétrite à examen direct négatif (non gonococcique) ou urétrite sans écoulement purulent et examen direct pas disponible : *C. trachomatis* (44 % des urétrites) ; *U. urealyticum*, *M. genitalium*, rarement *T. vaginalis*, herpès ou autres bactéries.

• Azithromycine 1 g PO ou doxycycline 100 mg × 2 PO/j pendant 7 jours.

TRAITEMENT DES URÉTRITES, CERVICITES ET VAGINITES APRÈS IDENTIFICATION DU GERME

Urétrites et cervicites à *N. gonorrhϾ*

• Ceftriaxone (Rocéphine®) 500 mg IM en dose unique ou cefixime (Oroken®) 400 mg PO en dose unique, ou ciprofloxacine[1] (Ciflox®) 500 mg PO en dose unique ou ofloxacine (Oflocet®) 400 mg PO en dose unique.

Et

• Azithromycine 1 g PO ou doxycycline 100 mg × 2 PO/j pendant 7 jours.

Urétrites et cervicites à *C. trachomatis*

• Doxycycline 100 mg × 2 PO/j pendant 7 jours.

Ou

• Azithromycine (Zithromax®) 1 g PO en dose unique.

Ou

• Ofloxacine (Oflocet®) 400 mg PO en dose unique ou érythromycine 500 mg × 4/j PO pendant 7-10 jours.

1. Seulement si un antibiogramme est disponible et en cas de contre-indication aux autres traitements.

Urétrites et cervicites à *Mycoplasma genitalium*

Des échecs clinques des traitements des urétrites à MG sont observés avec les cyclines. Des résistances acquises aux macrolides ont été observées. Dans ce cas on préconise les quinolones. La moxifloxacine est la plus efficace mais elle reste assez mal tolérée. Un traitement sur plusieurs jours par azithromycine est préférable au traitement minute.

Urétrites et vaginites à *Trichomonas*

• Métronidazole (Flagyl®) 1 g PO en dose unique ou 500 mg × 2/j pendant 7 jours, ovules gynécologiques 1/j pendant 7 jours.

Vaginites bactériennes à *Gardnerella vaginalis*

• Métronidazole 500 mg × 2/j PO pendant 7 jours.

Chapitre 16

Conduite à tenir devant une érythrodermie

B. Crickx

Une érythrodermie est une urgence dermatologique exigeant une prise en charge immédiate, tant sur le plan thérapeutique que sur le plan étiologique. Il s'agit en effet d'un syndrome de diagnostic clinique aux multiples étiologies.

Il existe trois étapes dans la prise en charge du malade :

– reconnaître l'érythrodermie ;

– apprécier la gravité immédiate et proposer une attitude thérapeutique symptomatique ;

– rechercher l'étiologie en vue d'un éventuel traitement spécifique.

L'hospitalisation est donc nécessaire et l'appel au spécialiste ou à l'unité spécialisée indispensable en raison de l'importance des soins et du bilan.

RECONNAÎTRE L'ÉRYTHRODERMIE

L'érythrodermie est une dermatose érythémateuse inflammatoire avec desquamation atteignant la totalité ou presque du revêtement cutané. Le prurit est constant et s'y associe une dysrégulation cutanée thermique importante. L'évolution est prolongée, par vagues, sur des semaines ou plus.

Il résulte de cette définition qu'une simple éruption érythémato-squameuse ne peut être qualifiée d'érythrodermie sous prétexte que les éléments en sont multiples et diffus, qu'il s'agisse d'un exanthème (*voir* Chapitre 1) en règle générale plus aigu, ou d'une dermatose autonome comme le psoriasis qui reste classique mais s'est étendue sous forme de plaques disséminées à l'ensemble du corps.

La seule difficulté diagnostique est celle des érythrodermies sur peau noire où l'érythème est mal visible et masqué par la desquamation blanchâtre.

Pour le clinicien, les arguments du diagnostic d'érythrodermie sont les suivants.

Présence de lésions élémentaires cutanées telles que :

– érythème généralisé, inflammatoire, plus violacé aux points déclives, d'intensité variable d'un jour à l'autre et d'apparition plus ou moins rapide (une journée à plusieurs semaines) ;

– desquamation constante et d'aspect varié (fine ou en larges lambeaux).

Il peut exister inconstamment une pachydermie mieux visible au niveau des plis et du dos et liée à l'œdème, à une lichénification secondaire au prurit ou à une infiltration cellulaire spécifique ; des vésicules avec suintement dans les formes très inflammatoires ; une hyperpigmentation ; une atteinte des phanères qui ne s'observe qu'après quelques semaines d'évolution avec raréfaction et chute des cheveux, sourcils et cils, tandis que les ongles sont dystrophiques, de croissance ralentie, d'où l'apparition d'une ligne de Beau, voire d'une chute de l'ongle ; une atteinte des muqueuses avec chéilite, conjonctivite, vulvovaginite. L'œdème est souvent marqué au niveau du visage où il peut exister un ectropion des paupières.

Présence de signes fonctionnels et de signes généraux. Le prurit est constant, d'intensité variable. La fièvre est oscillante, témoignant de la dysrégulation cutanée thermique ; il existe donc d'importants frissons confinant le malade au lit, et ce en l'absence de toute infection. L'état général reste longtemps conservé, sauf chez le sujet âgé.

L'examen clinique extracutané découvre souvent une polyadénopathie généralisée quelle que soit l'étiologie de l'érythrodermie.

La sémiologie de l'érythrodermie est importante à relever lors de la consultation initiale avant toute thérapeutique locale car elle peut orienter le diagnostic étiologique.

PRISE EN CHARGE IMMÉDIATE JUSTIFIANT L'HOSPITALISATION

La vasodilatation intense cutanée avec augmentation de la perméabilité capillaire, l'œdème dermique et les troubles de la thermorégulation ainsi que l'altération de la barrière cutanée peuvent être responsables de complications :

– cardiovasculaires (décompensation d'une insuffisance cardiaque) ;

– ioniques et caloriques (déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle, hypovolémie relative, troubles hydro-électrolytiques, hyperglycémie).

Ces complications sont d'autant plus fréquentes que le sujet est âgé. À ces anomalies peuvent s'ajouter d'autres complications :

– infectieuses (cutanées [à partir des lésions de grattage], pulmonaires ou septicémiques) ;

– de décubitus ;

– iatrogènes (topiques sensibilisants, immuno-suppression thérapeutique) ;

– psychiatriques (syndrome dépressif ou anxieux, insomnie liée au prurit).

L'appréciation de la gravité repose sur l'examen clinique et des examens complémentaires simples :

– bilan biologique simple (NFS, ionogrammes sanguin et urinaire, créatininémie, protidémie, glycémie) ;

– prélèvement bactériologique cutané et hémocultures ;

– ECG, cliché thoracique ;

– relevé de la courbe thermique et de la diurèse.

Mesures thérapeutiques immédiates

Elles sont simples et associent plusieurs aspects.

• L'installation du malade dans une pièce à température optimale sans être trop élevée.

• Des soins locaux :

– bains tièdes quotidiens brefs ;

– application de crèmes émollientes (Cold Cream, Cérat), en bannissant les produits irritants (solution alcoolique) ou sensibilisants (lanoline, antibiotiques locaux…) ;

– une corticothérapie locale peut être proposée d'emblée en fonction de l'intensité de l'érythrodermie et en l'absence de contre-indication.

• Des soins généraux :

– arrêt des médicaments non indispensables ;

– compensation des pertes hydro-électrolytiques de préférence par le maintien d'une alimentation per os, hyperprotidique. La voie veineuse est source d'infection, gêne les bains et favorise le décubitus.

• L'antibiothérapie par voie générale ne doit être instituée qu'en présence de complications infectieuses avérées ou lorsqu'une étiologie infectieuse est suspectée. En effet, la présence fréquente dans les prélèvements cutanés systématiques de germes, notamment staphylocoques, ne doit pas motiver obligatoirement une antibiothérapie générale.

• Les antihistaminiques sédatifs sont utiles sur le prurit insomniant.

• Le recours à une corticothérapie générale peut être discuté lorsque les corticoïdes locaux n'ont pas jugulé une érythrodermie très inflammatoire (prednisone 1 mg/kg/j en traitement d'attaque), et ce en l'absence d'étiologie infectieuse trouvée.

BILAN ÉTIOLOGIQUE

Il s'appuie sur :

– les données de l'interrogatoire (notion d'une dermatose préexistante en faisant préciser tous les traitements reçus dont certains ont pu être intempestifs ; prise médicamenteuse) ;

– les données sémiologiques de l'érythrodermie (Tableau 16-I) ;

– les résultats de la biopsie cutanée en sachant que son résultat est non spécifique dans 80 % des cas ;

– la réalisation d'autres examens complémentaires, fonction des données sus-citées et donc adaptée cas par cas (recherche de cellules de Sézary, immunomarquage sur l'éventuel infiltrat cutané dermique, biopsie ganglionnaire, biopsie médullaire, échographie abdominale…).

Tableau 16-I **Principales étiologies des érythrodermies de l'adulte.**

Étiologies	Éléments d'orientation
Dermatoses érythrodermiques (≈ 60 %) Eczéma Psoriasis Dermatoses rares (pemphigus foliacé, lichen)	**Anamnèse** Érythrodermie vésiculo-suintante Squames épaisses, pustulation associée, sevrage en corticothérapie générale
Affections malignes (≈ 20 %) Lymphomes T (mycosis fongoïde, Syndrome de Sézary) Autres hémopathies Syndrome paranéoplasique	Infiltration, pigmentation Importante kératodermie PP Image histologique spécifique
Toxico-médicamenteuses (5 à 10 %) Antibiotiques : pénicilline, isoniazide Anticonvulsivants ; allopurinol, hydantoïne, carbamazépine Pyrazolés Sulfamides Sels d'or Interleukine 2	Signes cutanés associés (lichen plan avec sels d'or, pustules avec mercure…) Signes associés : éosinophilie, atteinte hépatique… Critères d'imputabilité
Infectieuses (1 %) Microbiennes Parasitaires (gale norvégienne) Virales : VIH	Sujet âgé Hyperkératose farineuse interdigitale, coudes, seins… contage
Non identifiées (10 à 15 %)	Surveillance nécessaire

Les différentes étiologies sont énumérées dans le tableau 16-I en sachant que dans près de 10 % des cas l'étiologie peut être difficile à établir après un premier bilan. Une surveillance régulière est alors nécessaire, permettant souvent de conclure dans les mois ou années suivantes à une étiologie plus précise, notamment un lymphome T.

Récemment, des érythrodermies ont été rapportées au cours du sida : si certaines sont en rapport, comme chez le sujet immunocompétent, avec une toxidermie ou une dermatose compliquée (eczéma, psoriasis), d'autres restent sans cause, liées très probablement au VIH. La biopsie de telles érythrodermies peut montrer un infiltrat lymphocytaire (CD8) dont le caractère tumoral n'est pas prouvé. Une sérologie VIH doit être effectuée devant toute érythrodermie chez un sujet appartenant à un groupe à risque. Toutefois, l'érythrodermie survient en règle générale à un stade avancé de l'infection, alors déjà connue. Le tableau 16-II énumère les érythrodermies plus particulières à l'enfant.

Tableau 16-II **Principales étiologies des érythrodermies de l'enfant.**

Nouveau-né et nourrisson < 3 mois • Ichtyoses : érythrodermies congénitales ichtyosiformes • Érythrodermie desquamative de Leiner-Moussous qui succède à une dermite séborrhéique bipolaire, bon état général, évolution bénigne • Maladie de Ritter von Rittershain (*Staphylococcal Scalded Skin Syndrome*, *voir* Chapitre 27) • Érythrodermie au cours de déficits immunitaires (S. Wiskott-Aldrich, sida, déficits en lymphocytes, etc.)
Nourrisson > 3 ans et jeune enfant Étiologies identiques à celles de l'adulte avec : • fréquence des érythrodermies sur dermatite atopique ; • et dans le cadre des affections malignes : maladie de Letterer-Siwe.

Chapitre 17

Conduite à tenir devant une alopécie

B. Crickx et V. Descamps

L'alopécie est définie par une raréfaction ou une disparition des cheveux, ou une chute de cheveux excessive. Le diagnostic repose sur un examen clinique précis complété éventuellement par certains examens complémentaires spécifiques ou généraux.

EXAMEN D'UNE ALOPÉCIE

INTERROGATOIRE

Il concerne :

– l'âge et les circonstances de survenue permettant de distinguer les alopécies congénitales, néonatales ou constitutionnelles ou les alopécies acquises ;

– le caractère évolutif : alopécie aiguë ou chronique ;

– les antécédents personnels (carence en fer, régime alimentaire, dysthyroïdie, anomalie du cycle menstruel chez la femme) ;

– les antécédents familiaux (alopécie androgénétique) ;

– les prises médicamenteuses ;

– les thérapeutiques reçues pour l'alopécie.

EXAMEN CLINIQUE

• Il vérifie la réalité de la chute de cheveux excessive par un test de traction, pratiqué sur un cuir chevelu non lavé depuis trois jours et sur des touffes d'une dizaine de cheveux explorées en différents points. La chute physiologique est de 50 à 100 cheveux environ par jour, variable selon les circonstances.

• Il précise :

– le caractère diffus ou circonscrit de la chute (alopécie en plaque) ;

– l'existence ou non de lésions associées du cuir chevelu permettant de distinguer les alopécies non cicatricielles (cuir chevelu sain) et les alopécies cicatricielles (érythème, aspect scléreux ou atrophique, folliculite) ;

– l'aspect des cheveux (normaux, dystrophiques, cassés). Une anomalie du cheveu pourra faire évoquer chez l'enfant une dysplasie pilaire (une dysmorphie, une atteinte neurologique, des anomalies de la dentition, des ongles, seront recherchés). Une anomalie acquise évoquera une dystrophie pilaire (trichotillomanie, agression des cheveux par des coiffures traumatisantes par défrisage, tresses, traction).

L'ensemble de ces éléments oriente le diagnostic étiologique (Tableau 17-I).

Tableau 17-I **Principales étiologies des alopécies.**

Alopécies congénitales et/ou constitutionnelles
• Aplasie cutanée circonscrite du vertex
• Nombreux syndromes rares (dysplasie pilaire ± associée à d'autres anomalies)
Alopécies acquises
Non cicatricielles diffuses
• Androgénétique
• Effluvium télogène (post-partum, infections, médicaments…)
• Avec lésions dermatologiques (teignes, dermite de contact…)
Non cicatricielles localisées (mais pouvant s'étendre)
• Pelade
• Traumatismes (trichotillomanie, tractions par tresses, défrisage…)
Cicatricielles
• Pseudo-pelade secondaire (lupus érythémateux, lichen plan, sclérodermie, alopécie fibrosante post ménopausique)
• Pseudo-pelade idiopathique (pseudo-pelade de Brocq)
Avec lésions dermatologiques
• Folliculites décalvantes
• Bulles (porphyrie, pemphigoïde cicatricielle)
• Amylose, mucinose

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES SPÉCIFIQUES

Ils sont parfois nécessaires.

• L'existence d'une desquamation par plaques avec des cheveux cassés surtout s'il s'agit d'un enfant doit faire évoquer le diagnostic de teigne et faire pratiquer :

– un examen en lumière de Wood à la recherche d'une éventuelle fluorescence (teigne microsporique) ;

– un prélèvement mycologique des squames et des cheveux avec examen direct et cultures sur milieu de Sabouraud (résultat en 3 semaines).

• Les alopécies cicatricielles (pseudo-pelades) ou des lésions cutanées associées, infiltrées, justifient une biopsie cutanée (histologie et immunofluorescence cutanée).

• Des anomalies de la tige du cheveu nécessitent une étude en microscopie optique, plus ou moins une utilisation de la lumière polarisée et une étude en microscopie électronique à balayage.

• Le trichogramme permet d'apprécier les anomalies du cycle pilaire : l'examen d'une trentaine de cheveux permet, à partir de l'examen du bulbe, de donner la formule pilaire :

– phase anagène ou de croissance qui dure de 3 à 6 ans (80 à 85 % des cheveux) ;

– phase catagène (le cheveu est retenu mais n'est plus en croissance) qui dure 3 semaines (1 à 2 % des cheveux) ;

– phase télogène (les cheveux sont éliminés) qui dure 6 mois et qui intéresse 10 à 20 % des cheveux. Le rapport anagène sur télogène est considéré comme pathologique s'il est inférieur à 3.

Le trichogramme est exceptionnellement utilisé en pratique clinique et reste réservé aux études recherchant le mécanisme d'une alopécie ou appréciant l'efficacité d'un traitement proposé.

PRINCIPAUX DIAGNOSTICS ÉTIOLOGIQUES DES ALOPÉCIES ACQUISES

ALOPÉCIES NON CICATRICIELLES

Alopécies diffuses

Alopécie androgénogénétique

Son diagnostic est clinique. Chez l'homme, l'alopécie est circonscrite, à extension progressive, affectant successivement les zones fronto-temporales, le vertex, puis la totalité de la partie verticale du cuir chevelu. Elle a souvent un caractère héréditaire. Chez la femme, l'évolution est beaucoup plus lente et respecte la lisière frontale du cuir chevelu.

Confirmation. Il faut toujours vérifier la possibilité d'une autre cause d'alopécie associée notamment une dermite séborrhéique. Chez la femme une alopécie diffuse, sévère et précoce fait évoquer une hyperandrogénie souvent associée à un hirsutisme et une acné.

Traitement. Bien que cette alopécie soit physiologique, son retentissement peut justifier un traitement : dans les deux sexes, application topique de Minoxidil® à 2 ou 5 % dont les effets ne sont notables qu'après trois mois d'application biquotidienne et optimaux au bout de six à huit mois ; la réponse cosmétologique acceptable n'est observée que dans un tiers des cas ; il s'agit d'un traitement purement suspensif. On peut noter parfois un échappement au traitement, même continu.

Chez l'homme, un inhibiteur de la 5-alpha-réductase per os, le finastéride (Propecia®), est disponible à la dose de 1 mg, soit 1 comprimé par jour avec une efficacité démontrée dans des études randomisées. Les effets secondaires sont mineurs. En revanche, ce traitement est contre-indiqué chez la femme en âge de procréer (risque de féminisation du fœtus mâle).

Chez la femme, un traitement médical par antiandrogène peut être également proposé : administration d'acétate de cyprotérone (Androcur®) à la dose de 50 mg par jour, du 5e au 20e jour du cycle, en association avec l'éthinylœstradiol 50 microgrammes sur une période d'au moins 12 mois. La spironolactone (Aldactone®) est une alternative sous couvert d'une contraception.

La chirurgie de greffe capillaire qui a beaucoup progressé est proposée en cas d'échec.

Effluvium télogène

Ces alopécies se manifestent par une chute de cheveux excessive avec un test de traction fortement positif. Elles traduisent une conversion prématurée du cycle pilaire vers la phase télogène. Elles apparaissent généralement 1 à 2 mois après l'épisode causal. Ce sont principalement des alopécies aiguës, telles les alopécies du post-partum, ou celles observées après une forte fièvre, diverses infections (syphilis), des maladies inflammatoires (lupus érythémateux) ou un choc opératoire, etc. La repousse survient de façon spontanée après quelques semaines. Parfois, ces alopécies peuvent devenir chroniques réalisant un effluvium télogène chronique caractérisé par une chute de cheveux de grande longueur contrairement à une alopécie androgénétique où des cheveux de courte longueur peuvent tomber.

Autres alopécies non inflammatoires

Il faudra rechercher, devant une alopécie diffuse chronique, différentes étiologies. Elles peuvent être consécutives à une hypothyroïdie, un hypopituitarisme, des carences nutritionnelles diverses, des alopécies d'origine médicamenteuse et toxique (leur mécanisme est variable par blocage anagène ou conversion télogène) ; les cytostatiques, les rétinoïdes, l'interféron alpha, peuvent être responsables, etc.

Alopécies avec lésions dermatologiques : érythème, squames et prurit

Teigne. Les plaques alopéciques sont dues à la cassure de groupes de cheveux plus ou moins hauts. Il peut s'agir de teignes microsporiques à grandes plaques peu nombreuses donnant une coloration vert fluorescent en lumière de Wood, le plus souvent dues à *Microsporum canis* d'origine animale (chien, chat) ; ailleurs il s'agit d'une teigne trichophytique donnant de plus petites plaques nombreuses, sans fluorescence en lumière de Wood avec la responsabilité de *Trichophyton violaceum* ou *Trichophyton soudanense* d'origine humaine (*voir* Chapitre 29).

La dermite séborrhéique de l'adulte (généralement sans alopécie) est caractérisée par un état pelliculaire gras avec prurit, s'étendant en bordure du cuir chevelu sous forme de lésions érythémato-squameuses ; la dermite séborrhéique peut s'associer à une alopécie androgénétique séborrhéique avec cheveux gras, fins et plus clairsemés sur le vertex.

Une dermite de contact, en règle générale d'origine cosmétique, est responsable de lésions œdémateuses prurigineuses pouvant entraîner dans certains cas de façon transitoire, une alopécie aiguë, qu'il

s'agisse d'une dermite allergique ou d'une dermite orthoergique par irritation.

La pelade (Photo 17-1) est une alopécie en aires qui résulte d'une atteinte de la matrice pilaire. Elle survient chez un sujet en bon état général, sous forme d'une alopécie propre, non squameuse, non atrophique ; le cuir chevelu est normal et même hypotonique ; en périphérie des plaques circonscrites, on voit des cheveux cassés, prenant l'aspect de pseudo-comédons ; les lésions sont uniques ou multiples voire généralisées à tout le cuir chevelu (pelade décalvante totale) ou à l'ensemble des poils du corps (pelade universelle). L'évolution spontanée de la plaque peladique est une repousse au bout de plusieurs mois, débutant par des duvets blancs au centre de la plaque qui se repigmenteront progressivement ; les récidives restent fréquentes et imprévisibles ; toutefois, certaines pelades sont de mauvais pronostic : pelade à début précoce prépubertaire, multiplicité des plaques, pelade décalvante totale, pelade ophiasique (pelade de la région occipitale), pelade avec atteinte des cils, des ongles ou d'évolution supérieure à un an. Les lésions unguéales s'expriment sous forme d'un ongle « grésé » : micro-ponctuations de la tablette unguéale lui donnant une consistance rugueuse et à laquelle peuvent s'associer des stries longitudinales. Au cours de la pelade, les follicules pileux sont présents mais les follicules anagènes n'achèvent pas leur maturation. L'étiologie reste inconnue bien que trois facteurs puissent être retenus : facteurs génétiques puisque des cas familiaux sont parfois retrouvés ; facteurs immunologiques en raison des possibilités d'association de la pelade à d'autres maladies auto-immunes (thyroïdite, vitiligo…) et en raison de la présence d'un infiltrat lymphocytaire péripilaire sur des lésions précoces ; le terrain atopique semble également plus fréquent ; facteurs psychologiques, le stress apparaissant comme un élément déclenchant.

Le diagnostic de pelade est clinique et n'impose aucun bilan (ni biopsie ni biologie) en l'absence de point d'appel particulier.

Le traitement de la pelade tient compte des facteurs de gravité énumérés et de la possible régression spontanée dans les plaques uniques ou peu nombreuses. Les formes limitées bénéficieront : de la cryothérapie, des rubéfiants locaux ou de l'application de dermocorticoïdes. Dans la pelade grave, après l'échec du Minoxidil® en solution à 5 %, l'indication d'une PUVAthérapie peut être discutée, de même que les protocoles utilisant des sensibilisants locaux. Plus récemment, des traitements par bolus de corticoïdes ou par méthotrexate (per os) ont été proposés dans ces formes graves, aiguës et récentes.



Photo 17-1 **Pelade.**

Alopécies circonscrites pouvant s'étendre

Outre la pelade sus-citée, il faut penser aux alopécies traumatiques, qu'il s'agisse d'alopécies cosmétiques, conséquence d'excessives tractions par peignage ou de massages trop répétés du cuir chevelu, ou qu'il s'agisse d'un tic d'arrachage ou trichotillomanie. La trichotillomanie s'observe surtout chez l'enfant réalisant une alopécie circonscrite non cicatricielle avec cheveux cassés, de taille irrégulière ou retrouvés le matin sur l'oreiller. Le traitement repose sur la prise de conscience du tic par l'enfant et sa famille. Son pronostic est habituellement bénin mais le problème doit être pris au sérieux car il survient souvent dans un contexte de perte affective. Chez l'adulte, la trichotillomanie peut témoigner d'un trouble psychologique plus grave nécessitant une prise en charge spécifique.

ALOPÉCIES CICATRICIELLES

Le diagnostic étiologique est souvent difficile et repose sur l'analyse des zones inflammatoires actives en périphérie de l'alopécie ainsi que sur un examen dermatologique et général complet. L'examen histologique et l'immunofluorescence cutanée peuvent orienter le diagnostic à condition de disposer de lésions évolutives jeunes : en effet au stade de cicatrices séquellaires, le processus inflammatoire a détruit de façon irréversible le follicule pileux, n'autorisant aucun diagnostic rétrospectif.

Aspect de pseudo-pelade

Il s'agit de petites zones alopéciques en aires plus ou moins confluentes. Les étiologies sont multiples :

– lupus érythémateux où la pseudo-pelade est habituellement érythémateuse, squameuse et discrètement atrophique et où il existe en histologie un infiltrat péripilaire tandis que l'immunofluorescence peut montrer une bande lupique ;

– lichen plan avec atteinte de toute la hauteur du follicule par l'infiltrat lymphocytaire détruisant la gaine épithéliale externe ;

– l'alopécie fibrosante post-ménopausique réalise un recul postérieur de la ligne d'implantation frontale laissant place à une peau scléreuse parfois associée à une dépilation des sourcils. Histologiquement l'aspect est proche du lichen pilaire ;

– la sarcoïdose, la sclérodermie en plaques à un stade précoce, certaines métastases (sein) peuvent également se présenter sous l'aspect d'une pseudo-pelade.

En l'absence d'étiologie et devant un aspect clinique stéréotypé sous forme de petites zones alopéciques, disséminées sur l'ensemble du cuir chevelu comme « des pas dans la neige », on retient le diagnostic de pseudo-pelade de Brocq idiopathique. Dans l'hypothèse d'une atteinte séquellaire de l'une des étiologies précédemment citées notamment lupus érythémateux ou lichen plan, un traitement étiologique est parfois proposé (antipaludéens de synthèse, corticothérapie générale sur six semaines) en sachant que l'alopécie installée est irréversible.

Folliculites décalvantes

Certaines folliculites aseptiques peuvent être responsables d'alopécie cicatricielle qu'il s'agisse :

– de la folliculite décalvante de Quinquaud avec pustules folliculaires en bordure des plaques d'alopécie, d'évolution chronique, inconstamment améliorée par les antibiotiques par voie générale à visée

anti-inflammatoire ; un traitement par sulfate ou gluconate de zinc est également préconisé à fortes doses ;

– de la cellulite disséquante du scalp (périfolliculitis capitis abscedens et suffodiens) avec nodules œdémateux du cuir chevelu et association à une acné grave ou une hidrosadénite.

Autres causes

• Des alopécies cicatricielles s'observent aussi au cours des porphyries cutanées, de la pemphigoïde cicatricielle, ou au décours des radiodermites et des brûlures. L'anamnèse ou l'histologie permettent d'orienter le diagnostic.

• Des alopécies cicatricielles peuvent s'associer à des papules correspondant à des dermatoses de surcharge : amylose systémique et surtout mucinose folliculaire où les papules folliculaires sont groupées en plaques et peuvent témoigner d'un lymphome associé.

Chapitre 18

Conduite à tenir devant une tumeur noire

B. Crickx et E. Maubec

En présence d'une tumeur noire, le médecin doit avoir la hantise du mélanome. Mais toute tumeur noire n'est heureusement pas toujours un mélanome.

Une tumeur noire peut être non mélanocytaire c'est-à-dire que la prolifération tumorale ne dérive pas du système pigmentaire. Cependant la plupart des tumeurs noires dérivent du système pigmentaire et sont alors constituées de cellules næviques. Ces tumeurs sont dites næviques ou nævo-cellulaires : les plus fréquentes sont bénignes, ce sont les nævus nævo-cellulaires (« grains de beauté ») ; les autres sont malignes : mélanomes.

Rappelons que les mélanomes ne sont pas constamment noir foncé, qu'ils peuvent être volontiers achromiques notamment au niveau des ongles ou des plantes des pieds. Dans les tumeurs noires non mélanocytaires, la pigmentation est due soit à une surcharge passive en mélanine (carcinome basocellulaire), soit à un dépôt d'hémosidérine (histiocytofibrome, angiome thrombosé), soit à l'oxydation de surface de la kératine (kératose séborrhéique).

EXAMEN DERMATOLOGIQUE

Il est indispensable au cours de tout examen clinique quel qu'en soit le motif.

Ce principe permettrait d'améliorer le diagnostic précoce des tumeurs noires malignes. Cet examen doit être d'autant plus attentif qu'il existe

des sujets à risque : ceux soumis à de fortes expositions solaires, ceux dont la peau et la couleur des yeux sont clairs (phénotype), ceux qui ont un phototype à risque, c'est-à-dire une inaptitude à bronzer ou qui sont porteurs de nombreuses lésions nævigues, enfin ceux qui ont des antécédents personnels ou familiaux de mélanome. L'examen dermatologique systématique découvre dans l'immense majorité des cas une ou plusieurs lésions noires dont la nature peut être totalement différente. Si l'œil est attiré par une tumeur pigmentée, il convient alors d'en apprécier : la taille, la topographie, le caractère unique ou multiple et dans ce cas la disposition, le caractère infiltré ou non, la régularité des contours, la teinte de la coloration pigmentée (brun, chamois, bleu-noir) et enfin le caractère homogène ou non de cette coloration. Enfin, il faut faire préciser le caractère congénital ou acquis et bien noter l'âge du sujet au moment de la consultation.

FORMES CLINIQUES

Deux situations sont alors possibles pour le clinicien.

Aspect clinique autorisant un diagnostic

Tumeurs non mélanocytaires

Kératose séborrhéique (KS). De couleur variée, du bistre au noir, planes ou kératosiques, voire franchement verruqueuses, les KS sont de diagnostic facile chez le sujet âgé lorsqu'elles sont nombreuses et siègent sur le visage ou le thorax où elles se disposent souvent le long des lignes de peau. Le diagnostic peut être plus délicat quand elle est unique ou quand elle survient chez un adulte plus jeune. L'examen attentif recherchera de petits puits remplis de kératine à sa surface et vérifiera son caractère superficiel puisque cette lésion, posée sur la peau, paraît se soulever avec l'abaisse-langue ou la curette. Il s'agit d'une simple prolifération intra-épidermique bénigne qui mérite l'abstention ou un traitement par azote liquide, voire une électrocoagulation superficielle en fonction de la demande du malade et de la gêne esthétique.

Histiocytofibrome. Le diagnostic est aisé devant cette petite lentille très ferme, voire dure, enchâssée dans le derme, modérément pigmentée notamment en périphérie ou souvent grisâtre et qui siège avec prédilection sur les jambes. Parfois, la tumeur est plus foncée, voire volumineuse. Il s'agit d'une prolifération intradermique constituée de fibroblastes et d'histiocytes. L'abstention est souvent préconisée

d'autant que l'exérèse de cette lésion qui ne dégénère pas peut laisser des cicatrices médiocres étant donné la topographie habituelle de l'histiocytofibrome sur les jambes, voire la région deltoïdienne. Si l'exérèse est assurée, l'histologie doit être systématique.

Angiome thrombosé. Il survient surtout chez les sujets jeunes, habituellement de façon très rapide en quelques jours sous forme d'un nodule très noir, parfois entouré d'un halo rougeâtre inflammatoire. L'examen histologique permet de confirmer le diagnostic et d'éliminer un mélanome nodulaire.

Taches et kératoses actiniques. Les taches actiniques sont très banales après 50 ans réalisant des macules hyperpigmentées qui siègent sur les zones découvertes. Elles sont en rapport avec une augmentation du nombre des mélanocytes favorisée par le soleil. Sur ces taches actiniques peuvent survenir une kératose actinique particulièrement fréquente dans la population rurale, chez les marins et les montagnards. À la tache jaune-brun généralement arrondie ou ovalaire, s'associe une hyperkératose de surface qui se détache difficilement des plans profonds. C'est l'exposition chronique à la lumière solaire qui est responsable des altérations cellulaires. De telles kératoses actiniques peuvent faire le lit d'un carcinome épidermoïde. Dans ces conditions, le traitement doit consister en l'ablation chirurgicale de lésions isolées ou en l'application d'azote liquide. Lorsque les lésions sont nombreuses, l'application de topiques rétinoïdes antimitotiques (crème au 5-fluorouracile) ou immunonodulateurs [imiquimod Aldara®]) est proposée. Un traitement par photothérapie dynamique peut également être proposé.

Carcinomes basocellulaires tatoués. Ce diagnostic se pose à partir d'un certain âge, surtout au niveau du visage, siège de prédilection des carcinomes cutanés. Habituellement, le diagnostic de carcinome basocellulaire est facilité par la présence périphérique de petites perles qui apparaissent simplement ponctuées de pigment. Bien que ces tumeurs n'aient qu'un développement purement local, l'exérèse carcinologique doit en être assurée au bistouri avec examen histologique systématique.

Tumeurs mélanocytaires

Éphélides. Les éphélides ou taches de rousseur apparaissent l'été et disparaissent l'hiver. Elles sont la conséquence d'une augmentation du nombre des grains de mélanine dans les mélanocytes chez les sujets prédisposés blonds ou roux.

Lentigo. Il réalise une tache ou macule ronde, bistre, marron ou brun de quelques millimètres de diamètre. Leur nombre est variable de quelques unités à quelques dizaines. Le lentigo est la conséquence d'une augmentation des cellules formatrices du pigment ou mélanocytes. Une multiplication très importante des lentigines doit

attirer l'attention puisqu'elle peut constituer un marqueur d'affections associées à des anomalies viscérales, digestives ou cardiaques et auditives… Ainsi, la lentiginose de Peutz-Jeghers regroupe des lentigines cutanéomuqueuses signant l'existence d'une polypose gastrojéjunale sous-jacente ; enfin, des lentigines multiples peuvent être trouvées dans le cadre du syndrome LEOPARD (Lentigine-anomalie Électrocardiographique-hypertélorisme Oculaire, sténose Pulmonaire, Anomalie génitale, Retard de croissance, surdité ou Deafness).

Nævus nævo-cellulaires. Les nævus sont extraordinairement polymorphes : toutes les nuances de brun, toutes les formes sont possibles. L'important est de connaître les signes qui garantissent la bénignité d'un nævus et qui permettent donc de rassurer.

On doit ainsi exiger :

– de la couleur qu'elle soit d'un brun homogène, en sachant que souvent la périphérie est discrètement plus claire ;

– que les contours soient réguliers ;

– que la surface soit régulière ;

– que la taille reste en règle générale inférieure à un centimètre lorsqu'il s'agit d'un nævus acquis de l'adulte.

Un certain nombre de modifications motive souvent la consultation d'un malade, mais pour certaines d'entre elles le médecin peut être rassurant :

– les efflorescences de nævus qui émaillent souvent l'enfance, la puberté ou les grossesses ; ces éruptions s'estompent avec l'âge et on doit être très soupçonneux devant l'apparition d'un « nævus » chez le sujet âgé ;

– au niveau de l'appareil unguéal, le naevus se révèle par une bande longitudinale mélanique (Photo 18-1) ;

– folliculites sous- ou intranæviques, volontiers favorisées par un traumatisme ou par la kystisation d'un appareil pilo-sébacé au siège même du nævus. Le nævus devient sensible, semble se boursoufler et s'enflammer mais l'évolution est rapidement régressive. Il s'agit souvent du cas des nævus pileux. L'abstention est de règle ;

– l'hémorragie et la thrombose nævique à suspecter devant le brusque noircissement et le gonflement des nævus. Une exérèse totale limitée avec histologie s'impose dans ces cas ;

– le halo nævus de Sutton qui se caractérise par le développement d'un halo achromique circulaire autour d'un ou plusieurs nævus lenticulaires pigmentés qui vont alors progressivement disparaître. Il s'agit d'un phénomène assez fréquent qui s'observe depuis la très petite enfance avec une fréquence maximale au cours de la deuxième décennie. L'abstention doit être préconisée sauf lorsque cette dépigmentation paraît inhomogène ou lorsqu'elle survient chez un sujet de plus de 50 ans où l'exérèse complète du nævus doit être alors pratiquée ;

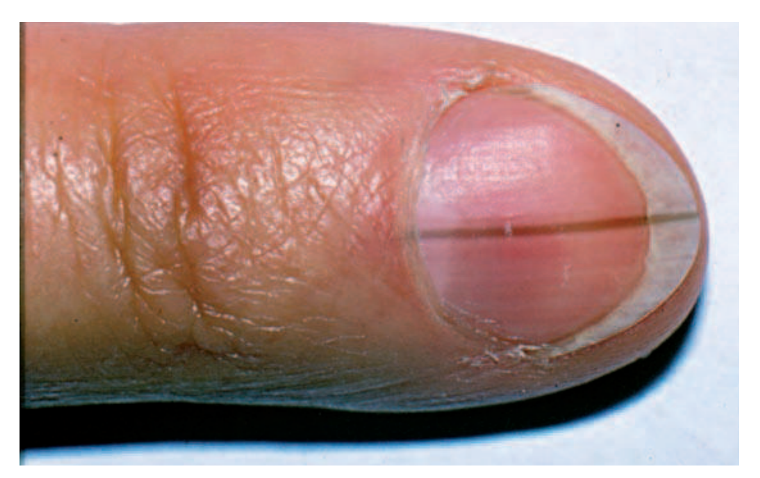


Photo 18-1 **Naevus.**

– le nævus traumatisé. Le traumatisme d'un nævus n'a jamais provoqué sa dégénérescence ; s'il s'agit d'un nævus régulièrement traumatisé étant donné son siège, l'exérèse est habituellement préconisée. En réalité, un traumatisme est souvent invoqué alors que, dans le cadre du mélanome, c'est la croissance nodulaire qui est en réalité responsable de l'exulcération superficielle.

Mélanomes. Dans certains cas, la tumeur pigmentée est d'emblée évocatrice d'un mélanome, qu'il s'agisse d'un mélanome nodulaire ou d'un mélanome à extension superficielle caractéristique du diagnostic par sa polychromie, l'irrégularité de ses contours encochés, etc. Le diagnostic de mélanome impose d'orienter rapidement le malade pour une exérèse totale large de la lésion avec examen anatomopathologique.

Nævus bleus. Il s'agit d'une tumeur mélanocytaire bénigne mais dont le caractère profond du pigment explique la couleur bleu ardoisé, « encre de Chine ». La lésion est habituellement unique, un peu bombée, aux limites nettes. En l'absence de modification, l'exérèse est facultative. En effet, sa transformation est exceptionnelle.

Aspect clinique atypique ou diagnostic incertain pour le clinicien

L'avis du spécialiste est indispensable et heureusement, dans la majorité de cas, il permettra d'authentifier une des tumeurs pigmentées bénignes suscitées dans une forme atypique. Il peut s'aider de la dermatoscopie (microscopie par épiluminescence) dont l'équipement

de base comprend une lamelle de verre, un agrandissement optique, et, éventuellement, un liquide d'immersion, l'ensemble étant intégré dans un équipement très simple, autorisant un facteur d'agrandissement de 10 à 20. Il est ainsi possible de visualiser un grand nombre de structures dermo-épidermiques et dermiques et de faire la différence entre une lésion mélanocytaire et une lésion non mélanocytaire en fonction d'une nouvelle sémiologie.

S'il persiste un doute, ou si la tumeur nævique « a bougé » d'après le malade : la tumeur pigmentée doit être enlevée (biopsie-exérèse d'emblée si la topographie et la taille de la lésion le permettent) ou simple biopsie en cas de lésion volumineuse. En aucun cas la lésion ne doit être détruite par électrocoagulation. La pièce opératoire doit être confiée à un laboratoire d'anatomopathologie avec le maximum de renseignements complémentaires cliniques concernant le malade. En aucun cas une lésion enlevée en totalité, comme peut le vérifier l'histologie, ne peut avoir de chances de récidiver sous une forme bénigne ou maligne. Enfin, en cas de biopsie partielle, il n'est absolument pas prouvé qu'une incision transtumorale accélère le processus néoplasique si l'exérèse totale est ensuite pratiquée rapidement.

Chapitre 19

Conduite à tenir devant un prurit

B. Crickx

Le prurit est une sensation cutanée anormale, localisée ou diffuse, qui provoque le besoin de se gratter. Il est pathologique lorsqu'il est responsable de lésions de grattage ou retentit sur le sommeil et les activités du malade. Son appréciation varie beaucoup d'un sujet à l'autre. Le prurit est différent de la sensation de cuisson ou de douleurs cutanées qui n'incitent pas au grattage. Le prurit fait partie du tableau clinique de nombreuses dermatoses mais il peut aussi être isolé et révéler une maladie générale.

EXAMEN CLINIQUE

L'examen clinique est fondamental pour l'orientation du diagnostic étiologique.

Le prurit est une donnée d'interrogatoire qui fera préciser l'intensité, la date d'apparition, le siège de début, les circonstances déclenchantes éventuelles (saison, eau, horaire…). La plupart des prurits se majorent toutefois en fin d'après-midi ou le soir. L'interrogatoire apprécie encore les antécédents personnels et familiaux du malade (terrain atopique, prise médicamenteuse, pathologies associées) ainsi que la notion de contage. Chez le nouveau-né, il n'y a pas toujours d'action de grattage, le petit enfant exprimant alors un équivalent : frottement du dos et des pieds sur le drap, contorsions, grande agitation qu'il faut savoir interpréter. À partir de 7 ou 8 mois le grattage devient net, souvent après le déshabillage.

L'examen cutané peut trouver :

– des traces de grattage (signes non spécifiques) telles que excoriations, stries linéaires, lichénification, pigmentation ; voire des complications de type surinfection ou eczématisation ;

– une lésion élémentaire (lésion spécifique) orientant vers une dermatose prurigineuse en sachant que le prurit peut précéder la lésion dermatologique caractéristique (Tableau 19-I).

Examen clinique complet

Il peut aussi trouver des arguments sur la cause du prurit (recherche d'hépato-splénomégalie, d'adénopathies, en notant toutefois que des adénopathies superficielles peuvent être dues à un prurit chronique…).

Au terme de cet examen, il est possible d'individualiser schématiquement les prurits généralisés et les prurits régionaux, tout en sachant que la frontière peut être floue, car de nombreux prurits diffus peuvent avoir une topographie d'élection.

DIAGNOSTIC

Deux situations peuvent se présenter au praticien.

Prurits diffus

Dans le cadre des prurits diffus, il est commode de distinguer les prurits purement dermatologiques des prurits d'origine interne en sachant que les facteurs sont souvent intriqués et qu'un prurit peut persister alors même que la cause déclenchante initiale a disparu.

Tableau 19-I **Prurits généralisés.**

Dermatoses prurigineuses
Les lésions spécifiques (différentes des lésions dues au grattage) orientent le diagnostic
Prurit ***sine materia***
Dermatoses en phase pré-éruptive (gale, toxidermie, pemphigoïde)
Maladies systémiques
Prurit psychogène

Prurits diffus dermatologiques (Tableau 19-II)

Tableau 19-II **Prurits généralisés : principales étiologies dermatologiques.**

Dermatoses prurigineuses
Eczéma (lésion vésiculeuse)*
Urticaire (lésion papulo-œdémateuse)*
Lichen plan (lésion papuleuse)
Dermatose bulleuse auto-immune (lésion urticarienne, eczématiforme)
Ectoparasitose*
Mastocytose
Prurigo*
Agents irritants externes
Modifications de l'environnement (facteurs climatiques)

* Étiologies principales chez l'enfant.

Les dermatoses les plus fréquemment prurigineuses sont passées en revue dans le tableau 19-II. Le prurit est toutefois très variable pour une même dermatose d'un sujet à l'autre. Un prurit peut précéder de plusieurs mois une pemphigoïde bulleuse dont le diagnostic repose alors sur la présence d'anticorps antimembrane basale en immunofluorescence cutanée (biopsie). Dans la gale, quand l'hygiène est correcte et l'infestation modérée, les lésions sont peu visibles, mais un traitement d'épreuve est justifié.

Certains agents irritants appliqués sur la peau peuvent provoquer un prurit comme l'utilisation abusive de savons détergents.

Chez certains sujets, des variations de température ou d'humidité sont responsables de prurit : c'est le cas du sujet noir transplanté, de l'atopique et du sujet âgé. Certains prurits peuvent survenir au contact de l'eau (prurit aquagénique).

Il faut mettre à part le diagnostic de prurigo qui ne correspond pas à une entité clairement définie. Certes il s'agit toujours d'une dermatose papuleuse prurigineuse excoriée mais il est impossible de savoir si une lésion préalable existait avant le grattage. Certains prurigos peuvent être rattachés à une cause :

– prurigos parasitaires (filariose, éruption migratrice), prurigos secondaires aux piqûres d'insectes ;

– prurigos strophulus où le prurit est lié non pas à la piqûre elle-même, mais à une hypersensibilité à l'arthropode (acariens) ;

– dermatite atopique (prurigo chronique de Besnier) ;

– prurigos dans le cadre de lucites.

D'autres prurigos, en revanche, justifient, tout comme le prurit diffus, la recherche d'une étiologie interne avant d'être étiquetés psychogènes.

Prurits diffus d'origine interne

Ils sont plus rares que les prurits dermatologiques. Le prurit est dit « sine materia » en l'absence de toute lésion dermatologique élémentaire. Il s'agit d'une situation particulière à l'adulte qui peut faire découvrir une étiologie générale dans 25 à 50 % des cas (Tableau 19-III). Le diagnostic repose sur la clinique et sur un bilan complémentaire minimal (Tableau 19-IV).

• L'insuffisance rénale chronique sévère est seule en cause. Le mécanisme du prurit est mal connu, le traitement difficile, sauf si la greffe rénale est possible.

• Le prurit existe dans les cholestases hépatiques qu'il existe ou non un ictère.

• Les prurits hématologiques sont classiques : lymphomes (maladie de Hodgkin, leucémie lymphoïde chronique…) ; syndromes myéloprolifératifs ; anémie ferriprive quelle qu'en soit l'étiologie.

• Les parasitoses sont suspectées devant une hyperéosinophilie (filariose, distomatose, bilharziose…).

• La séropositivité VIH peut être révélée en dehors de toute infection opportuniste par un prurit dont le mécanisme est varié (xérose cutanée, hypersensibilité à certains arthropodes, rôle du VIH, ou tout simplement cause identique au prurit du sujet immunocompétent).

• Le prurit lié à l'hyperthyroïdie est rare. Le diabète n'est pas une cause de prurit diffus.

Tableau 19-III **Prurits généralisés d'origine interne.**

Insuffisance rénale terminale
Rétention biliaire
Causes hématologiques Anémie ferriprive Syndrome myéloprolifératif Lymphomes
Étiologies infectieuses Parasitoses Séropositivité VIH
Causes endocriniennes Hyperparathyroïdie Syndrome carcinoïde Grossesse
Toxidermies

Tableau 19- IV **Prurits généralisés : bilan complémentaire.**

NFS, plaquettes Créatininémie, clairance Phosphatases alcalines, gamma-GT Cliché thoracique Fonction du contexte de l'examen clinique ou des résultats des examens sus-cités : – ferritine – examens parasitologiques – sérologie VIH – TSH

• Au cours de la grossesse, le prurit peut faire discuter soit les étiologies habituelles, soit des affections plus particulières à la femme enceinte : prurit gravidique (cholestase hépatique), pemphigoïde de la grossesse (positivité de l'immunofluorescence cutanée directe) ou dermatose papuleuse polymorphe gravidique.

• Les médicaments peuvent provoquer un prurit isolé ou avant-coureur d'une éruption.

Le contexte et l'exclusion d'une étiologie permettent dans certains cas d'affirmer le caractère psychogène d'un prurit. Si l'aggravation du prurit sous l'effet de facteurs psychologiques est indiscutable, le mécanisme psychopathologique du prurit psychogène est inconnu. Celui-ci est particulièrement fréquent chez le vieillard où la sécheresse cutanée s'associe aux facteurs psychologiques (isolement, ennui, etc.) pour provoquer des démangeaisons parfois insupportables.

Prurits localisés

Les prurits localisés doivent faire rechercher une cause locale :

– le prurit du cuir chevelu est souvent provoqué par une dermatose locale (pédiculose, teigne, état pelliculaire, psoriasis, ou une allergie aux produits cosmétiques capillaires) ;

– les prurits anogénitaux sont souvent rebelles (Tableau 19-V). En cas de candidose, il faut rechercher un diabète.

TRAITEMENT

Le traitement est avant tout étiologique. En effet, le traitement du symptôme prurit est décevant car aspécifique.

• Les antihistaminiques ne sont efficaces que dans les prurits secondaires à une urticaire ou lorsqu'on utilise les antihistaminiques de première génération dont l'intérêt est essentiellement sédatif.

Tableau 19-V **Principales étiologies des prurits anogénitaux.**

Dermatologiques
Candidoses
Parasitoses
Dermites de contact
Psoriasis inversé
États scléro-atrophiques
Proctologiques
Iatrogènes
Psychogènes

• Les émollients sont très utiles en cas de sécheresse cutanée ; sur des lésions très sèches ou lichénifiées des réducteurs faibles (à base d'ichtyol) peuvent être utiles. Les anesthésiques topiques sont à proscrire en raison du risque de sensibilisation. Dans les prurits avec lésions inflammatoires liées au grattage (lichénification), des corticoïdes locaux peuvent être prescrits pendant une courte période et en l'absence d'infection.

• La photothérapie (UVA et surtout UVB) est parfois efficace dans les prurits des sujets âgés et surtout dans ceux qui sont satellites des insuffisances rénales et des cholestases.

• Il faut supprimer tous les facteurs aggravants : toilette excessive avec savon détergent, port de vêtements en fibres irritantes ; enfin, les ongles seront coupés ras.

GRANDES MALADIES DERMATOLOGIQUES

Chapitre 20

Eczémas

P. Le Bozec et B. Crickx

L'eczéma, motif très fréquent de consultation en dermatologie, est un syndrome anatomo-clinique dont les étiologies sont multiples, dominées par l'eczéma de contact allergique et la dermatite atopique. Quelle qu'en soit la cause, l'eczéma est caractérisé par une lésion élémentaire clinique, la vésicule et une lésion élémentaire histologique, la spongiose (Photo 20-1).



Photo 20-1 **Eczéma.**

DIAGNOSTIC DU SYNDROME ECZÉMA

Dans un premier temps, il faut reconnaître le syndrome eczéma. On distingue l'eczéma aigu et l'eczéma chronique.

ECZÉMA AIGU

D'apparition brutale, il évolue classiquement en quatre phases successives, toutes très prurigineuses :

– phase érythémateuse, volontiers œdémateuse, très brève ;

– phase vésiculeuse, caractérisée par la survenue rapide au sein de l'érythème et de l'œdème, de petites vésicules fragiles, contenant une sérosité claire ; celles-ci débordent volontiers l'érythème, donnant un aspect émietté, mal limité, à l'éruption ;

– phase de suintement, faisant suite à la rupture des vésicules (spontanée ou du fait du grattage) ; celles-ci laissent place en effet à des érosions, d'où sourd une sérosité claire qui sèche sous forme de croûtes jaunâtres (mellicériques) ; elles ne doivent pas faire parler à tort d'impétiginisation ;

– phase de desquamation, où les croûtes d'une part, et les squames dues à l'élimination de l'épiderme lésé d'autre part, se détachent, permettant, si la cause de l'eczéma est supprimée, l'évolution vers la guérison sans cicatrice.

ECZÉMA CHRONIQUE

Il réalise des placards prurigineux, secs, érythémato-squameux, mal limités, à contours émiettés, avec parfois un aspect hyperkératosique et fissuraire, notamment au niveau des paumes et des plantes.

Le prurit chronique, source de grattage, peut entraîner un épaississement de certaines plaques qui deviennent relativement bien limitées, brunâtres et quadrillées de sillons. C'est l'eczéma lichénifié (ou lichénification), peu spécifique, pouvant aussi s'observer dans les dermites d'irritation.

HISTOPATHOLOGIE DES ECZÉMAS

Le diagnostic d'eczéma est le plus souvent cliniquement évident. Ce n'est que dans les formes frustres ou atypiques qu'un examen

histologique est nécessaire. Il confirme alors le diagnostic en révélant l'existence d'une spongiose (œdème épidermique dissociant les cellules du corps muqueux de Malpighi) aboutissant à la formation de vésicules intra-épidermiques ; ces lésions sont associées à une exocytose de cellules inflammatoires mononucléées provenant du derme.

La spongiose et la vésiculation sont surtout nettes au stade d'eczéma aigu. Au stade d'eczéma chronique, celles-ci sont nettement atténuées. Il existe alors un épaississement de la couche cornée, qui devient parakératosique.

L'examen histologique n'apporte toutefois aucun argument spécifique en faveur de l'étiologie.

Le diagnostic positif d'eczéma étant facilement établi, il faut, dans un deuxième temps, en reconnaître la cause.

ÉTIOLOGIE

La recherche de l'étiologie est la difficulté essentielle pour le clinicien. Deux formes d'eczéma sont à rechercher en priorité : l'eczéma de contact et l'eczéma atopique (dermatite atopique)

ECZÉMA DE CONTACT (PHOTO 20-2)

C'est une dermatose inflammatoire acquise, très fréquente (touchant 1,5 à 5 % de la population générale), possédant toutes les caractéristiques anatomo-cliniques de l'eczéma.

Il est provoqué par le contact d'une substance exogène avec la peau, et traduit une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire. Ce mécanisme immunologique comporte deux phases successives :

– la phase de sensibilisation, lors de la pénétration de l'allergène au niveau cutané ;

– la phase de révélation, au décours de laquelle apparaît la réaction inflammatoire typique d'eczéma, ne s'observant que lors d'un nouveau contact avec l'antigène et durant 24 à 48 heures.

Le risque de développer un eczéma de contact allergique est d'autant plus grand que l'allergène est répandu de façon ubiquitaire dans l'environnement.



Photo 20-2 **Eczéma de contact.**

Les causes d'eczéma de contact sont multiples (Tableau 20-I). Parmi les allergènes vedettes, le nickel (bijoux fantaisie, accessoires métalliques vestimentaires) est au premier plan dans les pays occidentaux, notamment chez la femme (allergie de contact dans 10 à 15 % des cas).

Toutefois, une étiologie professionnelle est souvent en cause. Les lésions prédominent alors au niveau des mains et du visage et sont rythmées par le travail. Les principaux produits responsables sont, par ordre de fréquence décroissant, les métaux (chrome, nickel, cobalt), les matières plastiques (notamment les résines d'époxy), le caoutchouc, et plus rarement le formaldéhyde et les colorants.

La possibilité de survenue d'une allergie croisée ne doit pas être méconnue. Encore appelée allergie de groupe, elle se définit comme la possibilité, chez un sujet préalablement sensibilisé à une substance chimique donnée (allergène primaire), de développer un eczéma de contact allergique à une autre substance chimique (allergène secondaire), soit parce que cette dernière a une structure chimique très proche de l'allergène primaire, soit parce que ces deux substances ont une analogie fonctionnelle, et se transforment en métabolites identiques ou très proches (comme par exemple le groupe de molécules ayant une amine primaire en position para).

Tableau 20-I **Les principaux allergènes de contact environnementaux.**

Nickel (bijoux fantaisie, accessoires vestimentaires, pièces de monnaie, ustensiles à usage professionnel ou ménager, etc.)
Chrome (ciment, pigments de peinture, huiles de coupe, cuirs tannés, eau de Javel, métaux chromés, tôles galvanisées, etc.)
Cobalt (bijoux fantaisie, accessoires métalliques,ciment, poterie, céramique, détergents, pigments, vitamine B12, etc.)
Caoutchouc (ou plutôt les principaux allergènes du caoutchouc : le mercaptobenzothiazole, le thiurame, le diméthyldithiocarbamate de zinc, et l'isopropylphényl-parahénylènediamine)
Résine d'époxy (colles, peintures, vernis, boîtes de conserve, papiers, cuirs, etc.)
Acrylates et métacrylates (colles, peintures, sparadraps, lunettes, etc.)
Résines formaldéhyde p-t-butylphénol (colles néoprène des cuirs et du bricolage)
Formaldéhyde (industrie textile, peintures, encres, antiseptiques, insecticides, produits cosmétologiques, etc.)
Colophane (sparadraps, matières isolantes, pneus, colles, cires, produits cosmétologiques, etc.)
Paraphénylènediamine (teintures capillaires, teintures textiles, etc.)
Baume du Pérou (sticks pour les lèvres, tulles gras, etc.)
Plantes (primevères, tulipes, laurier noble, frullania)
Térébenthine (encaustiques, cires, baumes, etc.)

L'allergie croisée est importante à connaître, et doit être évoquée chaque fois qu'un eczéma de contact persiste ou rechute malgré l'éviction correcte de l'allergène initialement incriminé. Elle doit cependant être distinguée de la fausse allergie croisée et de la polysensibilisation.

La fausse allergie croisée est un eczéma de contact allergique à un même allergène renfermé dans des produits différents.

Quant à la polysensibilisation, il s'agit d'une allergie simultanée ou non à des allergènes distincts n'ayant aucune parenté chimique.

Aspect clinique

Si les lésions élémentaires et leur regroupement sont communs à tous les eczémas, certaines caractéristiques cliniques sont propres à l'eczéma de contact allergique.

Topographie des lésions

Initialement, les lésions d'eczéma sont strictement localisées à la zone de contact avec l'allergène.

Il ne faut toutefois pas méconnaître certaines localisations qui paraissent au premier abord aberrantes. En effet, au cours de l'eczéma au vernis à ongle, par exemple, les lésions ne siègent pas au niveau

des ongles (une atteinte péri-unguéale étant toutefois possible), mais au niveau de zones cutanées fragiles (paupières, cou) frottées par ces derniers de manière inopinée.

Cependant, le plus souvent il existe rapidement une extension secondaire des lésions, qui débordent la zone du contact initial.

Les lésions survenant à distance de la lésion primaire font parler d'éruption seconde.

Chronologie des récidives

Lors du premier contact avec l'allergène, le délai d'apparition des lésions est au minimum d'une semaine, mais est parfois beaucoup plus long. Il dépend du temps de latence, très variable, correspondant au délai entre le premier contact et la sensibilisation. Ainsi, un produit utilisé et bien toléré pendant plusieurs années ne peut à priori être innocenté.

Chez un sujet sensibilisé au préalable, le délai d'apparition des lésions lors d'un nouveau contact avec l'allergène (temps de réaction, correspondant à la phase de révélation), varie de 24 à 48 heures et est de plus en plus bref, lors de la répétition des contacts. Cette chronologie des récidives est très caractéristique, notamment au cours des eczémas professionnels où il existe une guérison des lésions pendant les périodes de vacances.

Formes cliniques

Selon la topographie des lésions

Au niveau du visage (*voir* Chapitre 7). Les eczémas de contact du visage sont fréquents, et prennent volontiers un aspect aigu, œdémateux, vésiculeux et suintant. Il existe souvent un œdème palpébral important. Le siège des lésions au niveau d'une zone découverte doit faire évoquer, outre un contact direct (cosmétique, notamment), un eczéma de contact allergique aéroporté, ou un eczéma de contact photo-allergique.

Au niveau des lèvres. L'aspect est habituellement celui d'une chéilite, érythémato-squameuse, sèche et fissuraire, entraînant plus une sensation de cuisson qu'un prurit.

Au niveau du cuir chevelu. Les lésions sont érythémato-squameuses, sèches, prurigineuses. Elles évoluent vers une desquamation volontiers étendue, voire parfois vers une alopécie réversible.

Au niveau des organes génitaux, l'œdème est au premier plan.

Au niveau des mains et des pieds. Il est beaucoup plus fréquent au niveau du dos des mains et des pieds, où il peut prendre un aspect d'eczéma aigu ou chronique. Il peut exister une hyperkératose péri-unguéale. L'atteinte unguéale est possible (stries transversales irrégulières, épaississement de la tablette, hyperkératose sous-unguéale, voire chute de

l'ongle) en cas d'évolution chronique. Elle témoigne, non pas d'une réaction allergique, mais d'une inflammation chronique loco-régionale.

L'atteinte des paumes et des plantes peut prendre un aspect dyshidrosique, ou un aspect hyperkératosique, sec, fissuraire, douloureux, avec disparition des dermatoglyphes. Le diagnostic différentiel entre dermite d'irritation (au niveau des mains) et dermatose plantaire juvénile (au niveau des pieds) est alors difficile.

Eczémas de contact photo-allergiques

Certaines substances chimiques appliquées sur la peau vont, sous l'action des radiations solaires, se combiner à une protéine cellulaire et devenir antigéniques. Les principaux photo-allergènes de contact sont les salicylanilides halogénés (notamment le trichlorocarbanilide contenu dans certains antiseptiques), les sulfamides locaux (notamment la sulfanilamide), les phénothiazines et les dérivés coumariniques (baume du Pérou, le kétoprogène).

Le diagnostic doit être suspecté lorsque les lésions d'eczéma siègent de façon élective au niveau des zones découvertes (visage, cou, décolleté, dos des mains, voire avant-bras et bras). Contrairement aux réactions phototoxiques de contact, les lésions surviennent plus tardivement (24 à 48 heures après l'exposition solaire), sont polymorphes, non douloureuses mais plutôt prurigineuses. Elles sont de plus mal limitées, à contours émiettés, et s'étendent à distance sur les zones couvertes.

Les eczémas de contact photo-allergiques sont parfois difficiles à distinguer des eczémas de contact allergiques aéroportés. Cependant, dans ce dernier cas, certaines régions du visage habituellement épargnées, car protégées du soleil (régions rétro-auriculaires, sous-mentonnière, paupières supérieures) sont atteintes, parfois d'ailleurs de façon préférentielle. L'exploration allergologique permet le plus souvent de trancher, car au cours des réactions photo-allergiques, les tests épicutanés sont négatifs, alors que les photopatch-tests sont positifs.

L'évolution est le plus souvent favorable après éviction du photo-allergène. Cependant, dans certains cas, malgré l'éviction de l'allergène, une photo-sensibilisation peut persister pendant plusieurs mois ou années, faisant parler de photo-sensibilisation rémanente.

Diagnostic positif

Dans un *premier temps*, il faut reconnaître l'eczéma. Dans un *deuxième temps*, il faut regrouper les arguments cliniques de présomption en faveur d'un eczéma de contact allergique.

Caractéristiques sémiologiques de l'éruption

• Topographie initiale très localisée des lésions, reproduisant le contact.

• Délai d'apparition des lésions (24 à 48 heures) par rapport au contact.

• Chronologie des récidives.

Enquête allergologique clinique

Elle repose essentiellement sur l'interrogatoire, minutieux, répété, qui précise :

– les antécédents (notamment d'eczéma de contact, voire d'eczéma atopique) ;

– la profession exercée, les produits manipulés, les principaux gestes effectués, le poste de travail, les mesures de protection ;

– les activités ménagères, les loisirs (bricolage, sport, instrument de musique) ;

– les habitudes vestimentaires, cosmétologiques ;

– les traitements locaux déjà utilisés, en sachant répéter l'interrogatoire et faire ramener au besoin les ordonnances antérieures ou le contenu de l'armoire à pharmacie, car l'automédication est fréquente, et les topiques utilisés sont souvent oubliés ou à tort non considérés comme des médicaments.

La topographie initiale des lésions peut parfois orienter vers un allergène donné.

• Visage : cosmétiques, topiques médicamenteux, cause professionnelle.

• Paupières : cosmétiques, maquillage, vernis à ongles, teintures capillaires, collyres.

• Lèvres : rouge à lèvre, sticks, dentifrices, aliments, instruments de musique.

• Oreilles : teintures capillaires, branches de lunettes, boucles d'oreilles, gouttes auriculaires.

• Cuir chevelu : teintures ou lotions capillaires, laques, pinces.

• Tronc : sous-vêtements, draps, lessives, boucles de ceinture.

• Aisselles : déodorants, dépilatoires.

• Poignets : bijoux, montres, bracelets.

• Mains, doigts : cause professionnelle, produits ménagers.

• Cuisses, plis inguinaux : collants, sous-vêtements, pièces de monnaie ou clés se trouvant dans les poches.

• Jambes : antiseptiques, topiques cicatrisants, crèmes dépilatoires.

• Pieds : chaussures, déodorants.

Bien souvent, au décours de cette enquête clinique, un allergène de contact est fortement suspecté. Dans un troisième temps, il faut réaliser des tests épicutanés.

Tests épicutanés

Les tests épicutanés visent à affirmer le diagnostic en reproduisant à minima, in vivo, l'eczéma de contact allergique, lors d'une nouvelle application de l'allergène suspecté sur la peau du patient.

Leur méthodologie doit être rigoureuse. Ils doivent être effectués sur peau saine, à distance des poussées aiguës ou généralisées de la dermatose (risque d'aggravation ou de survenue de réactions locales non spécifiques).

Toute thérapeutique (antihistaminiques H1 par voie générale ou dermocorticoïdes) doit être interrompue pendant quelques jours. Les substances à tester sont diluées dans un véhicule non réactogène (vaseline, surtout), à une concentration non irritante, et sont appliquées sous occlusion (en utilisant un matériel non sensibilisant), le plus souvent au niveau de la peau de la partie haute du dos.

Ils sont laissés en place pendant 48 heures.

On utilise toujours la batterie standard d'allergènes de l'ICDRG (*International Contact Dermatitis Research Group*) (Tableau 20-II), qui regroupe les principaux allergènes ubiquitaires. Celle-ci est parfois complétée par d'autres batteries, variant selon l'allergène suspecté.

Les lectures sont effectuées à 48 heures, 15 à 30 minutes après le retrait des patchs, avec un contrôle à la 72e ou la 96e heure. On peut ainsi analyser la réaction locale conformément à la nomenclature de l'ICDRG (Tableau 20-III).

Les tests épicutanés doivent cependant être interprétés avec prudence. En effet, il peut exister des faux positifs à type de réactions d'irritation si :

– la substance testée a un pouvoir caustique important ;

– sa concentration est trop élevée ;

– le véhicule ou le matériel de tests sont irritants ;

– la région cutanée testée était récemment eczématisée.

L'aspect des réactions d'irritation doit donc être connu : effet savon (érythème un peu luisant, non prurigineux, limité à la zone d'application), effet shampooing (érythème plus étendu débordant la zone du test, associé à un œdème), effet bulleux et effet nécrotique ou escarrotique.

Il peut exister des faux négatifs si :

– la concentration de l'allergène est trop faible ;

– l'occlusion n'est pas correcte ;

– la lecture est trop précoce ;

– le sujet a récemment reçu à ce niveau des dermocorticoïdes (lecture retardée à 72 h).

– l'allergène suspecté cliniquement a été oublié dans la batterie de tests.

Tableau 20-II **Batterie standard d'allergènes pour tests épicutanés.**

1. Baume du Pérou (ou *Myroxylon pereirae* dans les cosmétiques, topiques médicamenteux, cicatrisants)
2. Benzocaïne (anesthésique local)
3. Budésonide (marqueur des allergies aux corticoïdes du groupe B et D2)
4. Chrome (bicarbonate de potassium) (ciment, cuir)
5. Clioquinol (antiseptique, conservateur)
6. Cobalt (chlorure de cobalt) (ciment, métaux, colorants bleus)
7. Colophane (adhésifs, vernis, peintures)
8. Formaldéhyde (conservateur)
9. Fragrance Mix I (mélange de composants de parfums)
10. Fragrance Mix II (mélange de composants des parfums)
11. *Kathon CG* (chlorométhyl isothiazolinone) (conservateur, cosmétiques)
12. Lactone Sesquiterpene Mix (plantes « composées » : artichauts, dahlias, chrysanthèmes …)
13. Lanoline (alcools de laine : cosmétiques, topiques médicamenteux)
14. Mercaptobenzothiazole (caoutchoucs, sans rapport avec l'allergie immédiate au latex)
15. Mercapto Mix (caoutchoucs, sans rapport avec l'allergie immédiate au latex)
16. Méthyldibromoglutaronitrile (conservateur, biocide présent dans savons, huile de coupe, encres)
17. Nickel (sulfate de Nickel) (bijoux fantaisies, objets métalliques)
18. Néomycine (sulfate de néomycine) (topiques médicamenteux)
19. N-isopropyl-N'-phényl paraphénylènediamine (IPPD) (caoutchouc)
20. Parabens Mix (conservateurs)
21. Paraphénylènediamine (PPD) (colorants foncés, teintures, tatouages éphémères)
22. Pivalate de tixocortol (marqueur des allergies aux corticoïdes du groupe A)
23. Primine (primevères)
24. Quaternium 15 (c'est un libérateur de formaldéhyde utilisé comme conservateur)
25. Résine époxy (résines, colles, plastiques)
26. Résine paratertiaire butylphénol formaldéhyde (colle des cuirs)
27. Thiuram Mix (caoutchoucs, sans rapport avec l'allergie immédiate au latex)

Tableau 20-III **Interprétation des tests épicutanés selon l'ICDRG.**

NT	= non testé
?+	= réaction douteuse : érythème discret seulement
+	= réaction faiblement positive (non vésiculeuse) : érythème,infiltration, voire quelques papules
++	= réaction fortement positive (vésiculeuse) : érythème, œdème, papules, vésicules
+++	= réaction violemment positive (bulleuse) : érythème intense, infiltration œdémateuse marquée, vésicules coalescentes aboutissant à la formation de bulles
—	= réaction négative
IR	= réaction d'irritation

Enfin, il faut toujours savoir interpréter les résultats en fonction de l'anamnèse, car un test épicutané positif ne signifie pas forcément que la substance testée est responsable des lésions actuelles d'eczéma.

Le diagnostic de certitude d'eczéma de contact allergique à une substance donnée repose donc sur la synthèse des données de l'interrogatoire allergologique, des résultats des tests épicutanés et de l'évolution après éviction, en tenant compte de la possibilité d'allergie croisée.

Lorsqu'un eczéma de contact photo-allergique est suspecté, il faut réaliser des photopatch-tests. Les patchs sont retirés à la 24e heure, les zones cutanées correspondantes sont alors irradiées par des UVA, et l'interprétation des résultats a lieu 48 heures plus tard.

Diagnostic différentiel

Dermite irritative de contact orthoergique

Le principal diagnostic différentiel est représenté par la dermite irritative de contact orthoergique (Tableau 20-IV). Beaucoup plus fréquente (80 % des cas), elle est secondaire à l'action d'un agent irritant sur la peau, et ne fait donc pas intervenir de mécanisme immunologique.

Elle peut être *aiguë*, et est alors caractérisée par des placards érythémateux, ou érythémato-squameux, voire vésiculo-bulleux (brûlure du premier degré), pustuleux, ulcérés ou nécrotiques. Ces derniers sont parfois prurigineux, mais surtout douloureux. Ils restent habituellement limités à la zone de contact.

Elle est parfois *chronique* (dermite d'usure), et est alors secondaire à des microtraumatismes répétés produits par des irritants mineurs. Elle est caractérisée par des placards érythémato-squameux, secs et fissuraires, notamment au niveau des mains.

Cette dermite d'irritation n'est pas toujours facile à distinguer de l'eczéma de contact, d'autant plus qu'elle peut favoriser sa survenue, en entraînant une altération de la barrière cutanée.

Parfois, le diagnostic différentiel se pose avec les autres variétés d'eczéma, notamment la *dermatite atopique*.

L'anamnèse, la topographie des lésions, l'enquête allergologique permettent en règle générale de les différencier. Cependant, il ne faut pas méconnaître la possibilité de survenue d'un authentique eczéma de contact chez des patients présentant une dermatite atopique, la xérose et le prurit favorisant l'eczéma de contact.

Tableau 20-IV **Principaux caractères distinctifs entre eczéma de contact allergique et dermite irritative de contact orthoergique.**

	Eczéma de contact allergique	**Dermite irritative de contact**
Mécanisme	Allergie retardée à médiation cellulaire	Toxique direct (physico-chimique)
Agents responsables	Allergènes très variés	Agents caustiques (physiques, chimiques)
Population exposée	Individuel (touche seulement les sujets qui sont sensibilisés)	Collectif (survient chez tous les sujets exposés)
Circonstance de survenue	Indépendante de la dose	Dose dépendante (facteur d'accumulation)
Délai d'apparition des lésions	Retardé (temps de latence très variable, avec un minimum de 8 jours après le contact, et de 24 à 48 heures lors d'un nouveau contact)	Précoce, dès le 1er contact, et dans les heures qui suivent ce dernier
Signes subjectifs	Prurit surtout, douleurs très rares	Douleur surtout, plus ou moins intense prurit plus rare
Aspect clinique des lésions	Lésions microvésiculeuses suintantes, érythémato-œdémateuses (eczéma aigu) ou sèches, érythé mato-squameuses (eczéma chronique), mal limitées, à contours émiettés	Lésions érythémateuses squameuses, sèches, ou vésiculo-bulleuses mais sans microvésiculation, ou ulcérées, ou nécrotiques, à limites nettes
Localisation des lésions	Initialement localisées à la zone de contact, elles la débordent le plus souvent ; réactions secondes à distance possibles	Restent strictement localisées à la zone de contact Absence de réaction secondaire
Tests épicutanés	Positifs pour l'allergène en cause	Négatifs ou de type irritatif
Histologie cutanée	Spongiose, vésicules intra-épidermiques, exocytose, œdème dermique, parakératose	Nécrose des cellules épidermiques, absence d'œdème dermique

Autres dermatoses

Enfin, il faut savoir distinguer l'eczéma de contact d'autres dermatoses.
• Devant une éruption eczématiforme disséminée :
– gale eczématisée ;
– toxidermie ;
– pemphigoïde bulleuse débutante ;
– dermatite herpétiforme.
• Au niveau du visage :
– érysipèle ;
– staphylococcie ;
– zona ;
– œdème de Quincke.
• Au niveau palmoplantaire :
– psoriaris ;
– dermatophytie.

Évolution et pronostic

L'évolution de l'eczéma de contact allergique est variable. Lorsque l'allergène responsable est identifié et que son éviction est possible, la guérison est la règle dans un délai de 10 à 15 jours. Il existe cependant un risque de rechute en cas de nouvelle exposition. Le délai d'apparition des lésions est de plus en plus court au fur et à mesure que les nouveaux contacts se répètent.

Ailleurs, dans près de 50 % des cas, l'évolution est chronique, caractérisée par la prédominance de lésions sèches et lichénifiées.

Lorsque l'évolution est très prolongée, en particulier au niveau des mains, une dermite résiduelle peut persister malgré l'éviction de l'allergène.

Un certain nombre de complications peuvent survenir :
– la surinfection est la plus fréquente, surtout à la phase aiguë ;
– les formes érythrodermiques sont possibles, mais rares ;
– absentéisme, reclassement professionnel et retentissement psychosocial sont habituels en cas d'étiologie professionnelle.

Les principaux facteurs de mauvais pronostic au cours de l'évolution sont :
– le caractère ubiquitaire de l'allergène responsable ;
– l'existence d'une sensibilisation de groupe ;
– la contamination de certains aliments par des allergènes de contact ;
– la notion d'une évolution très chronique au moment du début de la prise en charge ;
– l'utilisation de mesures thérapeutiques curatives ou préventives inappropriées (topiques locaux sensibilisants [benzocaïne, néomycine, etc.] ; nettoyage cutané avec des substances irritantes ou des solvants ;

protection par des gants en caoutchouc non doublés de coton ou des films protecteurs contenant des fragrances) ;

– l'association à une dermite d'irritation ;

– un niveau socio-économique défavorisé.

Traitement

Traitement curatif symptomatique

Traitement local. Il repose sur l'antisepsie locale et surtout sur les dermocorticoïdes.

Le traitement antiseptique comporte :

– des bains ou des douches tièdes (33 à 36 °C) biquotidiens avec un antiseptique dilué (chlorexidine, trichlocarbanilide), en évitant l'usage simultané de savons (desséchants, irritants, et diminuant l'effet antiseptique), suivis d'un rinçage soigneux à l'eau pure, non suivis de séchage à la serviette (risque de prurit), les soins locaux ultérieurs étant effectués sur peau humide ; ces soins antiseptiques sont limités à la période de lésions ouvertes.

– en cas de surinfection patente, l'application au niveau des croûtes impétiginisées d'une pommade antibiotique antistaphylococcique a peu d'intérêt. En effet, son action est moins rapide que celle de l'antibiothérapie générale.

De plus, l'antibiothérapie locale expose aux risques de sensibilisation et de sélection de mutants résistants. Le ramollissement et le décollement des croûtes seront obtenus préférentiellement par l'application de vaseline officinale.

Les dermocorticoïdes représentent la base du traitement.

Quelques règles fondamentales d'utilisation doivent être respectées.

• Ils doivent toujours être utilisés après un traitement antiseptique local, et, en cas d'impétiginisation, il faudra attendre un délai de quelques jours (nécessaire à la désinfection) avant de les appliquer.

• Le niveau d'activité, la forme galénique sont choisis en fonction de la topographie, du type et de l'étendue des lésions ; au niveau du corps, on utilise habituellement les classes II (fortes) ; au niveau du visage, si classiquement on préfère les classes III, on tend actuellement à utiliser en traitement d'attaque pour une courte durée (inférieure à 8 jours) les classes II, plus efficaces, secondairement relayées par les classes III (modérées) ; au niveau des paupières, on préfère les classes IV en raison du risque oculaire à long terme (cataracte, glaucome) ; l'application de dermocorticoïdes au niveau des fesses est contre-indiquée chez le nourrisson (risque de granulome glutéal infantile) ; enfin, on préfère habituellement les crèmes (phase aqueuse prédominante), sauf en cas de placards lichénifiés isolés (où les pommades sont plus efficaces car la phase huileuse est prédominante) ou d'atteinte des plis et des zones pileuses (lotions et gels).

• Les applications sont habituellement biquotidiennes la première semaine, quotidiennes la deuxième semaine, puis doivent être espacées progressivement (1 jour sur 2, puis 1 jour sur 3) pour être arrêtées rapidement.

• Enfin, lors de leur décroissance, ils doivent toujours être remplacés par des crèmes émollientes, qui permettent une hydratation de la peau lésée.

• Les quantités de dermocorticoïdes à utiliser doivent être précisées (en grammes ou en nombre de tubes), les ordonnances ne doivent pas être renouvelables, afin d'éviter toute auto-médication abusive ou prolongée exposant au risque d'effets secondaires locaux et généraux.

Dans tous les cas, il convient d'arrêter les topiques antérieurement utilisés qui ont pu aggraver, voire être la cause de l'eczéma de contact. Il ne faut pas oublier non plus que les dermocorticoïdes peuvent aussi contenir des allergènes, notamment dans leur excipient, et donc être responsables (certes, très rarement) de l'eczéma du patient.

Traitement général. L'intérêt des antihistaminiques H1 par voie orale, au cours de l'eczéma de contact, n'est pas clairement démontré. L'effet sédatif de certains d'entre eux, peut tout au plus être bénéfique, en cas d'insomnie importante.

Traitement curatif étiologique

Éviction de l'allergène responsable. Elle représente, chaque fois qu'elle est possible, la mesure thérapeutique fondamentale. En effet, on ne peut espérer la guérison, si l'allergène n'est pas reconnu ou si son éviction n'est pas réalisable.

En cas d'étiologie professionnelle, un arrêt de travail doit être prescrit.

Si la dermatose appartient au tableau des maladies professionnelles, une déclaration de maladie professionnelle doit être effectuée. Diverses mesures pourront alors permettre l'éviction de l'allergène (reclassement professionnel avec indemnisation, changement de poste de travail, mesures de protection, etc.).

Désensibilisations. Elles sont inefficaces dans l'eczéma de contact allergique.

PUVAthérapie. Par son action au niveau de la cellule de Langerhans, elle pourrait être efficace, en particulier sur l'eczéma des mains.

Rétinoïde (alitrétinoine ou Toctino®). Ce rétinoïde a été proposé pour le traitement des dermatites chroniques des mains, notamment hyperkératosiques où s'intriquent contact, irritation. Prescrit sur ordonnance spéciale par un dermatologue, il justifie chez la femme, en période d'activité génitale, une contraception efficace et un suivi particulier.

Traitement préventif

Il est fondamental, car seule l'éviction définitive de l'allergène permet d'éviter les rechutes, et l'évolution vers une forme chronique.

La liste des produits contenant l'allergène (ainsi que ceux exposant à une sensibilisation de groupe) doit être fournie au patient.

Les principales mesures préventives de l'eczéma de contact professionnel sont :

– la reconnaissance des allergènes et des irritants cutanés potentiels présents sur le lieu de travail ;

– des contrôles d'ingénierie et des mesures de substitution chimique sur le lieu de travail, afin d'essayer de remplacer certaines substances chimiques par d'autres aussi efficaces, mais ayant un potentiel allergénique ou irritant moindre ;

– une protection individuelle par des vêtements de travail (combinaisons, gants en caoutchouc doublés de coton, chaussures de protection) ou des crèmes barrières ;

– une hygiène personnelle et de l'environnement. L'hygiène personnelle repose sur l'éviction des bagues et des alliances pendant les travaux, le lavage fréquent des zones exposées (en particulier des mains) avec des savons non irritants, l'application de crèmes hydratantes, et le lavage régulier des vêtements de travail. L'hygiène de l'environnement repose sur le nettoyage quotidien des lieux de travail qui peuvent être contaminés par des allergènes ou des irritants ;

– une éducation et une motivation des employés et des employeurs. Ils doivent être avertis des allergènes et des irritants présents sur le lieu de travail ainsi que des mesures de protection à prendre ;

– un dépistage précoce des lésions cutanées et des gens à risque par la médecine du travail. La visite d'embauche, les visites régulières pendant la période d'apprentissage permettent un changement de poste de travail, voire un reclassement professionnel, qui, s'ils surviennent tôt dans la vie professionnelle, ont souvent un retentissement social moindre.

DERMATITE ATOPIQUE

La dermatite atopique, encore appelée eczéma constitutionnel ou eczéma atopique, est une dermatose prurigineuse chronique, évoluant par poussées, définie par l'ensemble des manifestations cutanées survenant sur un terrain génétiquement déterminé, dit atopique. Celui-ci est caractérisé par une prédisposition personnelle ou familiale à la survenue de manifestations allergiques variées telles que l'eczéma, l'asthme bronchique, la rhinite spasmodique ou la conjonctivite allergique.

Physiopathologie

La dermatite atopique correspond au développement d'une réponse immunitaire inflammatoire sur un terrain génétique prédisposant. Il est accompagné d'anomalies de la barrière cutanée.

– Le mode de transmission de l'atopie, probablement polygénique, est inconnu.

– L'eczéma, au cours de la dermatite atopique, est une forme d'hypersensibilité retardée avec réponse inflammatoire de type Th2 spécifique d'antigènes protéïques (aéro-allergènes tels que les poils d'animaux, moisissures, acariens …).

– La xérose est en lien avec des anomalies constitutives ou induites de la barrière cutanée, notamment des mutations sur le gène de la filaggrine constituant de la couche cornée.

Épidémiologie

C'est une affection pédiatrique fréquente, puisqu'elle touche en Europe environ 2 à 5 % des enfants. L'atteinte de l'adulte est beaucoup plus rare. Elle prédomine alors chez le sujet jeune, mais peut toutefois s'observer à tout âge.

L'âge de début est très variable. Il est habituellement compris entre 2 mois et 2 ans, avec une grande fréquence autour de 8 mois. Cependant, une atteinte précoce avant 3 mois s'observe dans plus d'un tiers des cas. Un début tardif, dans la grande enfance, l'adolescence, voire à l'âge adulte est possible mais beaucoup plus rare (1 à 2 % des cas). Les formes de l'adulte font donc le plus souvent suite à une dermatite atopique de la petite enfance, éventuellement avec intervalle libre de plusieurs années.

Aspect clinique

Si les lésions élémentaires d'eczéma n'ont aucune spécificité, les manifestations cliniques de la dermatite atopique sont, par ailleurs, extrêmement polymorphes. Elles dépendent avant tout de l'âge du patient.

Un symptôme fonctionnel majeur, le prurit, est pratiquement toujours présent. Il est d'ailleurs volontiers majoré par un autre signe constant quel que soit l'âge, la xérose cutanée.

Chez le nourrisson (0 à 2 ans)

Le diagnostic est en général facile devant :

– des lésions à type d'eczéma aigu ;

– la topographie initiale des lésions, avec atteinte élective des zones convexes du visage (joues, front et menton), alors que les zones médio-faciales (nez, région péribuccale) sont respectées ;

– le nourrisson avant 7 mois n'a pas le réflexe de se gratter et le prurit se traduit par le frottement contre les draps ou des troubles du sommeil ;

– l'évolution ultérieure par poussées successives, avec extension des lésions à d'autres territoires. D'abord le cou, le cuir chevelu et la région rétro-auriculaire (sous la forme d'une fissure rétro-auriculaire persistant

habituellement entre les poussées) ; puis les plis de flexion (creux poplités, plis des coudes), le pouce sucé (atteinte très caractéristique, persistant en règle générale entre les poussées) et les fesses ; enfin le thorax et les membres (parfois sous forme d'éléments nummulaires).

Chez l'enfant (après 2 ans)

Il s'agit soit d'une dermatite atopique du nourrisson passée à la chronicité, soit d'une forme débutant tardivement (après l'âge de 2 ans).

L'aspect clinique est différent, avec une prédominance des lésions d'eczéma chronique et des placards lichénifiés (les poussées d'eczéma aigu surviennent de façon variable au cours de l'évolution), une topographie élective des lésions au niveau :

– des plis de flexion (creux poplités, plis des coudes) ;
– des faces latérales du cou ;
– des sillons rétro-auriculaires ;
– du dos des mains et des poignets (surtout chez l'enfant d'âge scolaire) ;
– des cou-de-pied ;
– de la région péribuccale.

Chez l'adolescent et l'adulte

Il s'agit soit d'un eczéma atopique du nourrisson passé à la chronicité, soit d'une forme révélée tardivement. L'aspect des lésions est très polymorphe :

– placards lichénifiés ;
– papules de prurigo (papules prurigineuses, excoriées, érythémateuses, de consistance dure) ;
– plaques arrondies érythémato-squameuses d'eczéma nummulaire ;
– excoriations de grattage.

L'évolution est habituellement très chronique.

La topographie élective est représentée par :

– le visage et le haut du tronc, érythémateux et sec ;
– les plis de flexion, creux poplités et plis des coudes ;
– les zones « bastions » (résistantes au traitement) comme le dos des mains et les sillons rétro-auriculaires, la région péribuccale.

Mais les lésions peuvent siéger n'importe où, notamment au niveau :

– des membres inférieurs (eczéma nummulaire, prurigo) ;
– des régions palmoplantaires (dyshidrose) ;
– des mamelons.

Chez la femme enceinte et après la grossesse

Il s'agit d'un eczéma des mains, souvent pris à tort pour un eczéma de contact et dont l'évolution est volontiers chronique.

Autres manifestations cliniques associées

Un grand nombre de petits signes cliniques, encore appelés critères diagnostiques mineurs (Tableau 20-V), peuvent avoir, lorsqu'ils sont présents, un intérêt diagnostique, quoique pris isolément ils soient peu spécifiques.

Tableau 20-V **Critères diagnostiques de la dermatite atopique** (*d'après* Hanifin, Rajka. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol. 1980;92: 44-7).

Critères diagnostiques majeurs 1. Prurit 2. Morphologie et distribution typiques : – lichénification des plis de flexion ou aspect linéaire chez l'adulte ; – atteinte du visage et des faces d'extension chez les enfants et les nourrissons. 3. Dermatose chronique ou récidivante par poussées. 4. Histoire personnelle ou familiale d'atopie (asthme, rhinite allergique, dermatite atopique).
Critères diagnostiques mineurs – xérose ; – ichtyose/hyperlinéarité palmaire/kératose pilaire ; – réactions cutanées d'hypersensibilité immédiate (type 1) ; – élévation des IgE sériques ; – début à un âge précoce ; – tendance aux infections cutanées (en particulier à staphylocoque doré ou à *Herpes simplex*) en rapport avec une altération de l'immunité à médiation cellulaire ; – tendance aux dermatites non spécifiques des mains et des pieds ; – eczéma des mamelons ; – chéilites ; – conjonctivite récidivante ; – repli sous-palpébral inférieur de Dennie-Morgan ; – kératocônes ; – cataracte sous-capsulaire antérieure ; – pigmentation sous-orbitaire ; – pâleur faciale/érythème facial ; – pityriasis alba ; – plis du cou antérieur ; – prurit à la transpiration ; – intolérance à la laine et aux solvants lipidiques ; – aggravation périfolliculaire ; – intolérance alimentaire ; – évolution influencée par l'environnement et/ou les facteurs émotionnels ; – dermographisme blanc.

Diagnostic positif

Le diagnostic de dermatite atopique est dans la grande majorité des cas très facile, notamment chez le nourrisson et le jeune enfant.

Il est essentiellement clinique et repose sur la notion :

– de prurit ;

– de xérose cutanée ;

– de lésions d'eczéma ayant débuté tôt dans la vie ;

– d'une topographie élective des lésions selon l'âge ;

– d'une évolution chronique, par poussées entrecoupées de rémissions ;

– d'antécédents familiaux d'atopie.

Les examens complémentaires, notamment biologiques, sont le plus souvent inutiles, les anomalies mises en évidence étant inconstantes et non spécifiques. Ils peuvent cependant apporter des arguments supplémentaires, dans les cas difficiles, notamment chez l'adulte :

– la numération formule sanguine révèle parfois une hyperéosinophilie ;

– les IgE sériques totales sont souvent mais non toujours augmentées (60 à 80 % des cas).

L'exploration allergologique (tests épicutanés, dosage des IgE spécifiques ou RAST, prick-tests, etc.) n'a, quant à elle, aucune valeur diagnostique, mais prend en revanche tout son intérêt, lorsqu'on suspecte un allergène de l'environnement comme facteur d'entretien ou d'aggravation de la dermatite atopique.

L'histologie cutanée est rarement indiquée, car elle retrouve des lésions banales d'eczéma sans aucun argument spécifique en faveur de leur nature atopique.

Des critères diagnostiques ont été proposés en 1980 par Hanifin (*voir* Tableau 20-V). Il est nécessaire, pour affirmer le diagnostic, que soient présents au minimum, 3 critères majeurs et 3 critères mineurs.

Diagnostic différentiel

Chez le nourrisson

Dermatite séborrhéique du nourrisson (maladie de Leiner-Moussous). Cette dermo-épidermite infectieuse est le plus souvent facile à reconnaître :

– début plus précoce (entre la 2e et la 10e semaine de vie) ;

– topographie élective initiale bipolaire (dermite du siège et parakératosique du cuir chevelu, respectant les joues) ;

– extension secondaire aux plis (ombilic, sillons rétro-auriculaires, plis axillaires, etc.) ;

– lésions érythémato-squameuses, grasses mais non suintantes, non prurigineuses et bien limitées ;

– évolution habituelle vers la guérison aux alentours de l'âge de 6 mois mais pouvant se faire vers une dermatite atopique ou un psoriasis.

Gale du nourrisson. Elle doit être évoquée devant toute éruption prurigineuse du nourrisson. Chez ce dernier, elle est d'ailleurs souvent eczématisée. Contrairement à l'adulte, l'atteinte du visage et du cuir chevelu est possible.

Cependant, le diagnostic est en règle générale facile devant :

– l'existence d'un prurit familial ;

– la topographie antérieure des lésions ;

– la présence de lésions vésiculo-pustuleuses palmo-plantaires ;

– les sillons et les très nombreux nodules scabieux.

Chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte

Gale. Elle doit toujours être évoquée. Elle est habituellement, mais pas toujours, facile à distinguer, notamment dans les formes eczématisées.

Placards lichénifiés. Ils doivent faire discuter :

– un eczéma de contact ;

– une névrodermite.

Dyshidrose. Elle doit faire discuter :

– un eczéma de contact ;

– une réaction à une infection microbienne ou mycosique (un intertrigo dermatophytique doit être recherché systématiquement) ;

– une forme idiopathique.

À part, certains déficits immunitaires congénitaux

Quelques-uns d'entre eux peuvent comporter des lésions d'eczéma proches de celles de la dermatite atopique. Les deux principaux sont le syndrome à hyper-IgE ou syndrome de Buckley et le syndrome de Wiskott-Aldrich.

Syndrome à hyper-IgE ou syndrome de Buckley. Il est dû à un déficit du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et associe :

– des lésions eczématiformes sévères prédominant aux plis axillaires et au cou ;

– des infections graves sous-cutanées et viscérales à staphylocoques ou à *Candida albicans* ;

– des IgE sériques très élevées (supérieures à 2 000/mm^3).

Syndrome de Wiskott-Aldrich. Dû à un déficit de l'immunité cellulaire et de transmission récessive liée à l'X (seuls les garçons sont touchés), il associe :

– des lésions sévères d'eczéma ;

– des infections viscérales graves ;
– une thrombopénie avec thrombopathie ;
– une élévation des IgE sériques.

Évolution et pronostic

La dermatite atopique est une affection chronique qui va évoluer par poussées intermittentes et imprévisibles, entrecoupées de périodes de rémission. Les facteurs environnementaux jouent sans doute un rôle prépondérant dans le déclenchement des poussées et l'entretien des lésions.

Même dans les formes profuses, elle ne retentit habituellement pas sur l'état général, et n'entraîne pas de retard staturo-pondéral.

Le plus souvent, après une période active de 1 à 2 ans les poussées vont progressivement s'espacer avec finalement rémission complète vers l'âge de 3 ans.

En fait, la durée d'évolution initiale est très variable, mais dans la majorité des cas, la dermatite atopique s'éteint entre 18 mois et 6 ans.

Dans certains cas, elle persiste jusqu'à la puberté, voire beaucoup plus rarement à l'âge adulte (10 % des cas), et alors le plus souvent de façon indéfinie.

Certains éléments de mauvais pronostic pourraient faire craindre cette évolution prolongée :
– antécédents familiaux de dermatite atopique ;
– atteinte sévère et profuse dans l'enfance ;
– début tardif, après 2 ans ;
– existence d'une rhinite surtout, ou d'un asthme bronchique associés ;
– sexe féminin ;
– topographie inversée des lésions en fonction de l'âge ;
– lésions à type d'eczéma nummulaire ou de prurigo ;
– contexte psycho-social défavorable.

Dans certains cas, les lésions cutanées, ayant apparemment complètement disparu dans la petite enfance, peuvent réapparaître à l'adolescence ou à l'âge adulte. Elles sont habituellement modérées et prédominent au niveau des zones bastions (dos des mains en particulier).

D'autres manifestations de l'atopie (asthme, rhinite et conjonctivite allergiques) peuvent prendre le relais ou survenir au cours de l'évolution de cette dermatose chronique. L'asthme bronchique survient dans plus de 30 % des cas, chez l'enfant ou plus tardivement.

Un certain nombre de complications peuvent émailler l'évolution de la dermatite atopique.

Surinfections

Ce sont les complications les plus fréquentes. Elles favorisent la pérennisation de l'eczéma.

Surinfections bactériennes. Elles sont essentiellement dues au staphylocoque doré. En effet, ce germe colonise de façon prépondérante la peau atopique (saine ou lésée).

Elles se traduisent par une impétiginisation des lésions d'eczéma, c'est-à-dire l'apparition de pustules, de croûtes suppurées (à ne pas confondre avec les croûtes jaunâtres banales faisant suite à la phase de suintement, au cours de l'évolution habituelle d'un eczéma aigu non compliqué). La fièvre et les adénopathies sont inconstantes. En l'absence de traitement, l'évolution peut se faire vers une adénite, une ostéite, voire une septicémie.

Souvent l'infection est inapparente, mais peut entretenir l'inflammation chronique, et donc les lésions de dermatite atopique.

Surinfections virales.

• *Molluscums contagiosums*, dus à un poxvirus, souvent disséminés chez l'atopique.

• *Verrues vulgaires*, dues aux virus du papillome humain, volontiers multiples et récidivantes.

• *Pustulose varioliforme de Kaposi-Juliusberg*, complication grave due à une surinfection des lésions, essentiellement par le virus de l'herpès, mais aussi, plus rarement par d'autres virus (varicelle-zona, coxsackie). En ce qui concerne l'herpès, il peut aussi bien s'agir d'une primo-infection que d'une récurrence.

Le diagnostic doit être évoqué cliniquement devant la survenue brutale d'une fièvre élevée, associée à une altération importante de l'état général ; l'aggravation très rapide de la dermatite atopique avec apparition de vésiculopustules :

– initialement localisées au niveau des lésions d'eczéma ;
– puis s'étendant rapidement en peau saine ;
– qui vont s'ombiliquer ;
– puis qui deviennent nécrotiques, s'ulcèrent et se recouvrent de croûtes noirâtres en 24 à 48 heures.

L'évolution est dominée par le risque de surinfection bactérienne.

Le diagnostic est confirmé par le cytodiagnostic du fond d'une vésicule, et les cultures virales.

Cependant, il est essentiellement clinique, et compte tenu de la gravité potentielle, un traitement par aciclovir, en injections intraveineuses, doit être mis en route en urgence, sans attendre les résultats virologiques.

Surinfections mycosiques. Des dermatophyties étendues ont été observées, surtout chez l'adulte.

Érythrodermies

Elles sont rares si le traitement est bien conduit. De mauvais pronostic, elles exposent à la surinfection, à la déshydratation et à la dénutrition.

Eczéma de contact

Actuellement, il est admis que l'eczéma de contact complique fréquemment l'évolution de la dermatite atopique. Il doit être évoqué et recherché, surtout :

– chez l'adulte ;

– devant une dermatite atopique qui s'est aggravée de façon inexpliquée et/ou rebelle à un traitement apparemment bien conduit ;

– si les lésions prédominent au niveau des mains ;

– si la notion d'exposition professionnelle à des allergènes est retrouvée.

Un bilan allergologique s'impose alors en dehors des poussées, comportant des tests épicutanés (batterie standard européenne, éventuellement complétée selon le contexte par d'autres batteries).

Urticaire de contact

Elle semble fréquente. Elle est cependant souvent méconnue, car son aspect clinique est volontiers différent de celui de l'urticaire habituelle.

En effet, elle peut se traduire par :

– une simple aggravation des lésions d'eczéma ;

– des placards œdémateux, érythémateux, parfois microvésiculeux, très prurigineux.

Cependant, les lésions surviennent moins de 30 minutes après le contact avec la substance responsable (aliments crus surtout, mais aussi latex, etc.).

De plus, l'urticaire de contact est souvent responsable d'une véritable poussée de la dermatite atopique.

L'exploration allergologique repose sur la réalisation prudente d'« open patch tests ».

Complications psycho-affectives

Comme dans beaucoup de maladies chroniques, le retentissement psycho-affectif est parfois important.

Chez l'enfant, il peut en résulter :

– des troubles relationnels (notamment mère-enfant) ;

– une irritabilité, une excitation psychomotrice ;

– des difficultés de concentration ;

– un absentéisme, parfois source de retard scolaire.

Chez l'adulte, des troubles relationnels avec anxiété et irritabilité, un absentéisme parfois répété, peuvent être à l'origine de difficultés familiales et professionnelles.

Traitement

Le traitement de la dermatite atopique est avant tout symptomatique. Il a pour but de contrôler trois facteurs essentiels :
– la surinfection ;
– l'inflammation chronique ;
– la xérose cutanée.

Dans tous les cas, les chances de succès du traitement au cours de cette maladie très chronique reposent sur une mesure fondamentale : l'éducation des parents et du patient.

Enfin, une meilleure connaissance des mécanismes pathogéniques de la dermatite atopique permet depuis peu d'espérer de nouvelles approches thérapeutiques plus spécifiques.

Traitements locaux

Ils représentent la mesure thérapeutique essentielle, à poursuivre même en dehors des poussées.

Lors des poussées évolutives.

• Dans un *premier temps*, il faut lutter contre la surinfection, grâce à l'hygiène locale (bains ou douches à 35 °C, pas trop prolongés pour ne pas aggraver la xérose).

• Dans un *deuxième temps*, il faut lutter contre l'inflammation, grâce aux dermocorticoïdes. Le choix de la forme galénique et de la puissance du dermocorticoïde (DC) est fonction de l'âge, de la sévérité de la dermatite atopique, du site et de l'étendue à traiter. Les DC de classe très forte sont contre indiqués chez le nourrisson et le jeune enfant, sur le visage, les plis et le siège. Les DC de classe forte (corps) ou modérée (visage) sont utilisés en traitement d'attaque des poussées. La crainte théorique des effets secondaires ne doit pas limiter leur prescription quotidienne. L'observance et la consommation seront surveillées. L'utilisation des DC se fait sur de courtes durées, suivie par une période d'interruption jusqu'à la prochaine poussée.

• Dans un *troisième temps*, il faut lutter contre la xérose cutanée, grâce aux émollients et aux hydratants à base d'urée (laits, crèmes, émulsions) :
– d'une part sur la peau non lésée encore humide, au sortir du bain ;
– d'autre part sur la peau lésée, en alternance avec les dermocorticoïdes lors de leur décroissance progressive, de manière à toujours appliquer au niveau cutané un topique de façon biquotidienne.

En dehors des poussées. Il est fondamental de poursuivre les soins locaux, afin de lutter contre la xérose cutanée, source de prurit et d'entretien des lésions. Le traitement comporte des bains tièdes quotidiens contenant des émollients (avoine) et l'application de topiques hydratants.

Traitements généraux

Antihistaminiques H1. Leur efficacité sur le prurit est très controversée au cours de la dermatite atopique. En effet, ils sembleraient agir surtout par le biais de leur effet sédatif, comme en témoigne le peu d'efficacité des antihistaminiques H1 non sédatifs.

Antibiotiques par voie générale. Ils sont surtout indiqués en cas d'impétiginisation.

Pour certains, les antibiotiques par voie générale pourraient être intéressants lors des poussées importantes, même en l'absence d'impétiginisation patente, compte tenu du rôle aggravant possible de la colonisation staphylococcique élective, sur le cours évolutif de cette dermatose.

Corticothérapie générale. Elle est contre-indiquée. En effet, si elle entraîne une amélioration parfois spectaculaire, le risque de poussées sévères est grand lors de sa décroissance.

Conseils d'hygiène de vie

Il faut supprimer tous les facteurs irritants sources de prurit et susceptibles d'aggraver la dermatose :

– éviter les vêtements et les sous-vêtements en laine ou en synthétique, à remplacer par du coton ;

– éviter les hypersudations importantes (chaleur excessive, occlusion par les vêtements, exercice physique important) ;

– couper les ongles courts.

Aucune vaccination n'est actuellement contre-indiquée, puisque la vaccination antivariolique n'est plus pratiquée. Elles doivent cependant être effectuées en dehors des poussées.

Il faut éviter tout contact avec un sujet atteint d'herpès (en raison du risque de maladie de Kaposi-Juliusberg).

Le régime alimentaire doit être le plus souvent normal : chez le nourrisson, l'intérêt préventif de l'allaitement maternel prolongé est très controversé. Une diversification alimentaire précoce (avant 3 mois) pourrait majorer le risque de dermatite atopique. L'apparition de lésions d'eczéma, lors du sevrage, doit inciter à utiliser des laits hypoallergéniques.

La vie doit être la plus normale possible pour l'âge : cette règle est la meilleure mesure préventive des complications psycho-affectives liées à la dermatose.

Lorsqu'il existe un retentissement psycho-affectif important, une psychothérapie pourra être nécessaire.

Quant à la crénothérapie, elle peut parfois être indiquée.

Nouvelles approches thérapeutiques

Éviction des allergènes. La mise en évidence récente du rôle des pneumallergènes dans l'entretien des lésions cutanées de la dermatite atopique doit inciter à prendre des mesures d'éviction contre ces derniers (acaricides, éviter les animaux domestiques sensibilisants au domicile, voire hospitalisation lors des poussées sévères).

La désensibilisation est en revanche inefficace, voire dangereuse. Lorsqu'on suspecte un eczéma de contact surajouté, l'enquête allergologique et la suppression du contact avec l'allergène éventuellement incriminé, s'imposent.

De plus, compte tenu de la sensibilisation fréquente à certains métaux (notamment le nickel), le contact avec ces derniers doit être si possible évité (bijoux fantaisie, etc.).

Action sur la cellule de Langerhans

La photothérapie (UVA, UVB, ou surtout UVA + UVB), qui agit en diminuant le nombre et l'activité des cellules de Langerhans, est efficace au prix d'une majoration de la xérose cutanée. Elle peut parfois être proposée dans les formes sévères de l'adulte.

Action sur la réponse immunitaire à médiation cellulaire. Un nouvel immuno-suppresseur (inhibiteur de la calcineurine), le tacrolimus est utilisé sous forme topique (Protopic®) dans le traitement de la dermatite atopique résistante. Il permettrait d'éviter les effets secondaires à long terme des dermocorticoïdes. Il est prescrit sur ordonnance pour médicament d'exception par les pédiatres ou les dermatologues avec deux dosages disponibles 0,03 % chez l'enfant, 0,1 % chez l'adulte.

La ciclosporine, qui inhibe de façon sélective les lymphocytes T helper et la réaction inflammatoire chronique, s'est avérée efficace dans certaines formes très sévères de dermatite atopique de l'adulte.

AUTRES VARIÉTÉS D'ECZÉMA

Elles sont beaucoup plus rares.

Eczémas systémiques

Ils sont caractérisés par la survenue de lésions d'eczéma au décours de l'administration par voie générale (voie orale ou parentérale) d'un

allergène auquel le sujet est sensibilisé au préalable par contact cutané direct. Les allergènes les plus souvent en cause sont le nickel surtout, mais aussi le chrome, le cobalt qui peuvent contaminer certains aliments, et certains médicaments (sulfamides, diurétiques, théophylline, etc.).

Les formes cliniques sont nombreuses (dyshidrose des mains, eczéma généralisé, etc.) et le diagnostic différentiel avec un eczéma de contact est souvent difficile.

En leur faveur, on retient le caractère relativement symétrique des lésions.

Lorsqu'on les suspecte, le diagnostic devra être confirmé par des tests de provocation orale, effectués en milieu hospitalier.

Eczéma nummulaire

Le diagnostic est en règle générale facile, devant des plaques érythémato-squameuses ou érythémato-vésiculeuses, arrondies, séparées les unes des autres, prédominant aux membres inférieurs. Il est différent d'un psoriasis eczématisé.

Il s'observe notamment au niveau des jambes chez les sujets présentant une insuffisance veineuse chronique. Si un facteur microbien ou la stase veineuse peuvent intervenir, il faut toujours se méfier, d'autant plus qu'il siège autour d'un ulcère de jambe, d'un facteur de contact surajouté.

Dyshidrose et eczéma dyshidrosique

La dyshidrose est caractérisée par la présence de petites vésicules enchâssées dans l'épiderme au niveau des faces latérales des doigts ou des orteils, ainsi qu'au niveau des paumes et des plantes. Le prurit est souvent intense. Les vésicules peuvent reposer sur des placards érythémato-squameux réalisant alors l'eczéma dyshidrosique.

La dyshidrose peut être en rapport avec :

– un eczéma de contact ;
– une dermatite atopique ;
– un foyer mycosique ou microbien loco-régional ;
– une ingestion d'aliments riches en nickel chez un sujet préalablement sensibilisé ;
– une forme idiopathique.

Eczéma craquelé

Touchant avec prédilection le sujet âgé, il siège électivement aux faces d'extension des membres. Il réalise des plaques érythémato-squameuses, sèches, craquelées.

Chapitre 21

Psoriasis

J.-M. Mazer et V. Descamps

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, fréquente, touchant 1 à 3 % de la population. Son diagnostic est généralement facile, reposant sur l'aspect clinique des plaques, imposant rarement une confirmation histologique.

Le psoriasis pose surtout des problèmes thérapeutiques, du fait de la fréquence des récidives, de la chronicité des lésions et de leur retentissement sur la qualité de vie.

Le psoriasis a bénéficié, au cours de ces 5 dernières années, d'avancées physiopathologiques majeures avec, pour conséquence thérapeutique, la mise à disposition des biothérapies pour les psoriasis modérés à sévères en échec des thérapeutiques classiques.

PHYSIOPATHOLOGIE

Schématiquement, deux types d'anomalies caractérisent le psoriasis : une prolifération épidermique qualitativement anormale, et des troubles d'ordre « immunitaire », marqués par un infiltrat inflammatoire dermique avec exocytose, c'est-à-dire infiltration de l'épiderme par des polynucléaires neutrophiles.

De nombreux facteurs semblent favoriser la survenue des plaques de psoriasis :

– un facteur héréditaire est retrouvé dans 1/3 des cas environ ;

– certaines poussées sont déclenchées ou aggravées par un stress, une contrariété ;

– chez l'enfant, une angine streptococcique précède fréquemment une poussée ;

– des médicaments tels que les sels de lithium, les β-bloquants, peuvent aggraver les lésions ;

– l'infection par le VIH pourrait présenter également un rôle néfaste sur l'évolution du psoriasis même.

La physiopathologie s'est éclairée au cours de ces dernières années. D'une maladie « kératinocytaire », le psoriasis est compris actuellement comme une maladie immunologique mettant en jeu l'immunité innée et adaptative. Elle apparaît liée principalement au lymphocyte T activé par les cellules dendritiques myéloïdes (immunité innée). Les voies TH1 et TH17 (immunité adaptative) respectivement activées sous l'influence des cytokines interleukines IL-12 et IL-23 sont impliquées avec production de TNF alpha (TH1) et d'IL-17 et d'IL-22 (voie Th17). Ces données physiopathologiques ont été confirmées par l'efficacité des biothérapies antagonisant le TNF alpha, les IL-12, IL-23, et IL-17.

La principale anomalie kératinocytaire semble consister en une perturbation dans le renouvellement de l'épiderme. Ce « *turn-over* » épidermique, d'une durée normale de 30 jours, n'est plus que de 7 jours en cas de psoriasis. La différenciation des kératinocytes s'avère anormale : même dans les couches superficielles, ils conservent leur noyau (parakératose). Ces kératinocytes participent à cette réaction inflammatoire par la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β, d'IL-6, de TNF alpha, de peptides antimicrobiens (β-défensine), et de chémokines.

Le derme est le siège de réactions de type inflammatoire : augmentation des lymphocytes T Helper activés et de leur synthèse en interleukines. S'y associe un infiltrat de polynucléaires neutrophiles qui gagnent les couches superficielles de l'épiderme pour y former les micro-abcès de Sabouraud.

En résumé : le psoriasis est une maladie multifactorielle incluant une composante génétique et une composante « dysimmunitaire ».

L'atteinte cutanée peut s'associer à une atteinte articulaire. Cette affection a une évolution chronique volontiers « capricieuse » par poussées avec parfois des phases de rémission. Toutes les thérapeutiques actuelles sont suspensives. L'arsenal thérapeutique est très large, allant de l'abstention aux traitements topiques, à la photothérapie, aux immunosuppresseurs, jusqu'aux biothérapies. Cet arsenal continue à s'accroître régulièrement, cette affection étant devenue une maladie phare pour le développement des nouvelles thérapies ciblées en immunologie (par exemple les anti-JAK). La prise en charge du psoriasis doit par ailleurs s'associer à la recherche et le traitement de comorbidités parfois

associées : syndrome métabolique (diabète, hyperlipidémie, surpoids, hypertension) avec un risque supérieur d'accidents cardiovasculaires pour les psoriasis sévères, un retentissement sur la qualité de vie et un état dépressif.

ASPECTS CLINIQUES

FORME TYPIQUE : LE PSORIASIS VULGAIRE (PHOTO 21-1)

Le psoriasis vulgaire représente la forme la plus fréquente, la plus typique du psoriasis cutané.

L'aspect des plaques est très caractéristique par la lésion élémentaire et la nette délimitation des lésions.

• La lésion élémentaire du psoriasis est une plaque érythémato-papulo-squameuse. L'érythème, volontiers rouge sombre, est en grande partie recouvert de squames épaisses, blanc nacré, sèches, assez épaisses.



Photo 21-1 **Psoriasis.**

• La nette délimitation des plaques est très évocatrice, opposant par exemple le psoriasis à l'eczéma sec, érythémato-squameux, mais mal limité, émietté.

• Habituellement, ces plaques ne sont pas prurigineuses.

• La topographie élective est évocatrice du diagnostic. Sont préférentiellement atteints : les faces d'extension des coudes et genoux, la région lombo-sacrée et le cuir chevelu.

• D'autres localisations sont fréquentes : régions palmo-plantaire et génitale où le psoriasis perd son caractère squameux, se présentant sous la forme de taches érythémateuses bien limitées chroniques et kératosiques (paumes et plantes).

• L'atteinte unguéale n'est pas rare, de diagnostic difficile quand elle est isolée (Photo 21-2).

Trois principaux aspects sont possibles :

– petites ponctuations déprimées en « dé à coudre » de la tablette unguéale ;

– onycholyse distale sous la forme d'une tache jaunâtre de l'extrémité de l'ongle, décollant l'ongle ;

– hyperkératose de l'ongle, épaissi et friable.

Dans ces cas, il apparaît prudent d'effectuer un examen mycologique.

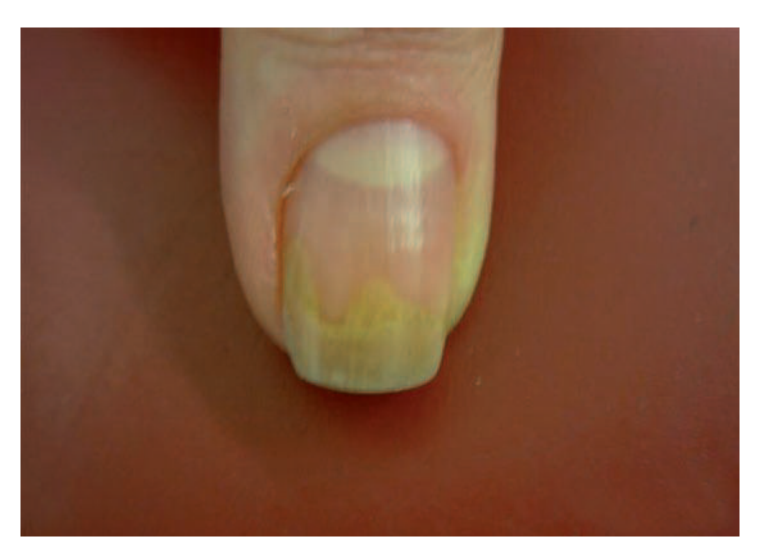


Photo 21-2 **Psoriasis unguéal.**



Photo 21-3 **Psoriasis inversé.**

D'autres atteintes sont possibles, bien que moins caractéristiques :

– intertrigo psoriasique ou « psoriasis inversé » (Photo 21-3) non ou peu squameux « vernissé » simulant un intertrigo mycosique ou un érythrasma ;

– omphalite, non rare dans les formes pédiatriques ;

– cuir chevelu pouvant être à l'origine d'un casque squameux mais le plus souvent limité à quelques plaques érythématosquameuses sans alopécie.

En fait, toutes les parties du tégument peuvent être atteintes : seul le visage l'est exceptionnellement (sébopsoriasis).

AUTRES FORMES CLINIQUES

• **Psoriasis crétacé.** Il est caractérisé par une hyperkératose très importante, réalisant un aspect pseudo-verruqueux, particulièrement inesthétique.

• **Psoriasis universalis.** Il constitue une forme sévère, liée à l'extension progressive des plaques sur la plus grande partie du tégument. Les lésions gardent les caractéristiques du psoriasis, érythémateuses et squameuses.

• **Psoriasis érythrodermique.** De survenue brutale, souvent à l'arrêt d'une corticothérapie générale (qui sera donc formellement évitée chez un patient psoriasique), ce psoriasis érythrodermique se définit comme un érythème généralisé à tout le tégument, sans intervalles de peau saine. Le psoriasis perd son caractère squameux et peut être difficile à différencier des autres causes d'érythrodermie (eczéma, gale norvégienne, lymphomes cutanés, toxidermies).

• **Psoriasis en gouttes.** Il se caractérise par une survenue brutale, volontiers chez un enfant, au décours d'une angine streptococcique. Les lésions sont disséminées, sous la forme de petits éléments, érythémato-papulo-squameux de quelques millimètres à un centimètre de diamètre.

• **Psoriasis pustuleux palmo-plantaire.** Dans certaines circonstances, l'infiltrat de l'épiderme par des polynucléaires (exocytose) est particulièrement intense, réalisant de véritables petits abcès à polynucléaires. Ces abcès, stériles, se présentent cliniquement sous la forme de pustules, blanc jaunâtre, secondairement squameuses.

L'atteinte de la plante des pieds et des paumes est possible, associant quelques nappes érythémateuses parsemées de pustules, indolores, et de squames épaisses, parfois brunâtres.

L'acrodermatite continue de Hallopeau, acrodermatite d'évolution chronique, marquée de pustules et d'une desquamation des extrémités digitales qui peut s'accompagner d'une onycholyse totale, est considérée par la majorité des auteurs comme une forme particulière de psoriasis palmo-plantaire.

• **Psoriasis pustuleux généralisé** (Photo 21-4). Exceptionnel mais grave, le psoriasis pustuleux généralisé se caractérise par :

– une survenue brutale, accompagnée de signes généraux pseudo-septicémiques (fièvre, frissons, altération de l'état général) ;

– la surface cutanée se recouvre de placards érythémateux, rouge sombre, parsemés de petites pustules blanc jaunâtre ;

– devant ce tableau, le diagnostic fréquemment évoqué est celui d'une septicémie avec foyers septiques cutanés. Le diagnostic peut être évoqué cliniquement, facilité par la notion de pustules stériles après prélèvement et devant la négativité des hémocultures.

• **Psoriasis de l'enfant.** Le psoriasis débute dans 15 % des cas avant la puberté. Les formes congénitales ne sont pas exceptionnelles. Le mode de début le plus typique est le psoriasis en gouttes, volontiers à la suite d'une angine. Chez le nourrisson, une atteinte de l'aire des langes est évocatrice (*napkin psoriasis*), gardant les caractères bien limités et érythémato-squameux « sec ». L'atteinte du cuir chevelu semble fréquente, simulant une fausse teigne amiantacée (placards arrondis érythémato-squameux, avec grosses squames entourant la racine du cheveu), sans véritable alopécie. Un prélèvement mycologique sera systématique. L'omphalite n'est pas rare.



Photo 21-4 **Psoriasis pustuleux.**

Le psoriasis de l'enfant pose essentiellement des problèmes d'ordre thérapeutique, la plupart des traitements s'avérant d'utilisation délicate, voire impossible, chez le jeune enfant, du fait de risques accrus d'effets secondaires.

• **Psoriasis au cours de l'infection par le VIH**. Cette infection virale est responsable d'apparition de psoriasis ou d'aggravation importante d'un psoriasis préexistant. Cette constatation, qui apporte des arguments en faveur de l'origine immunologique de la maladie, justifie la prescription d'une sérologie anti, VIH en cas de forme aiguë, en particulier chez des sujets à risque.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic est avant tout clinique, généralement facile, n'imposant pas d'examens complémentaires. L'absence de prurit, la chronicité, les antécédents familiaux éventuels, la nette délimitation des lésions et la topographie facilitent le diagnostic devant des plaques érythémato-squameuses. La négativité des examens mycologiques avec culture sera utile devant un intertrigo ou des atteintes des ongles ou du cuir chevelu.

Dans les cas difficiles, le seul examen utile est la biopsie cutanée avec étude histologique. Celle-ci est très caractéristique, associant :

– une hyperkératose, avec parakératose (persistance des noyaux dans les cellules de la couche cornée, disparition de la couche granuleuse) ;
– un infiltrat à polynucléaires de siège épidermique (micro-abcès) ; cette exocytose est très caractéristique ;
– un épaississement et un allongement des bourgeons épidermiques s'enfonçant entre les papilles dermiques ;
– un infiltrat polymorphe du derme avec hyperplasie vasculaire, dilatation des anses capillaires dermiques.

TRAITEMENT

De nombreux moyens thérapeutiques sont proposés. Devront principalement être pris en compte :
– la sévérité du psoriasis évaluée au mieux par le score PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) tenant compte de l'importance de l'érythème, de la desquamation et de l'épaisseur des lésions couplées à l'extension des lésions ; ou un score clinique global PGA (*Physician Global Assessment*) ;
– une éventuelle atteinte articulaire ;
– le retentissement sur la qualité de vie.

Devant la chronicité des lésions, la recherche de la thérapeutique présentant le meilleur rapport efficacité tolérance est primordiale, d'autant que le psoriasis ne met pas en jeu le pronostic vital.

De même, cette chronicité doit faire prendre en compte la notion de confort de traitement (facilité d'application des topiques, rythme d'application, simplicité de la surveillance, effets secondaires gênants par rapport aux activités quotidiennes…). Un confort de traitement médiocre risque de provoquer rapidement une mauvaise observance, source d'échec thérapeutique… Ce traitement doit s'associer à une éducation thérapeutique et une prise en charge globale (comorbidités).

MOYENS THERAPEUTIQUES

TRAITEMENTS LOCAUX

Dermocorticoïdes

Ils présentent une activité anti-inflammatoire (vaso-constriction, inhibition de la migration des polynucléaires) et antimitotique ; ils

inhibent les réactions immunitaires (synthèse et libération de cytokines, protéines d'adhésion et facteurs chimiotactiques).

Leur activité est inversement proportionnelle à leurs effets secondaires. On distingue 4 niveaux d'activité.

• La classe I est la plus puissante. Elle est très peu utilisée en pratique et doit être réservée, chez l'adulte, à des lésions très infiltrées, résistantes, sur de petites superficies. Une durée maximale de 2 semaines de traitement doit être observée (atteinte palmo-plantaire).

• La classe II est la plus fréquemment utilisée chez l'adulte. Elle comporte de nombreux dérivés fluorés. La présentation en pommade est indiquée sur les plaques cutanées, la lotion est réservée au cuir chevelu. Certaines formes comportent de l'acide salicylique favorisant le décapage de l'hyperkératose de surface.

• La classe III peut être utilisée en relais, ou d'emblée chez l'enfant.

• La classe IV est la plus faible, très peu efficace, pratiquement plus utilisée aujourd'hui.

Les règles d'utilisation sont les suivantes :

– favoriser les préparations salicylées, en début de traitement, sur les plaques épaisses ;

– adapter la puissance à la superficie traitée et à l'âge. Plus la zone à traiter est étendue, plus la personne est jeune, moins on choisira une puissance élevée ;

– ne pas négliger le décapage préalable des lésions ;

– arrêter progressivement le traitement, en espaçant les applications et/ou en adoptant des formes moins puissantes.

Cela permettra de limiter au maximum le risque d'effets secondaires. Ceux-ci sont dominés par :

– une atrophie cutanée, avec vergetures ;

– une érythrose, une hyperpilosité ;

– une fragilité capillaire responsable de purpura ;

– un risque d'infection cutanée. Celui-ci se révèle, en matière de psoriasis, beaucoup plus théorique que réel ;

– une sorte d'accoutumance, se traduisant par une perte d'efficacité progressive du dermocorticoïde, pouvant conduire à un cercle vicieux lié au choix de dermocorticoïdes plus puissants, avec effets secondaires accrus…

Une prescription non contrôlée peut (exceptionnellement chez l'adulte, plus fréquemment chez l'enfant) conduire à une véritable situation d'hypercorticisme avec retentissement sur la croissance pondérale.

Rappelons que la corticothérapie systémique n'a aucune place dans le traitement du psoriasis cutané.

Vitamine D et ses dérivés

La thérapie par la vitamine D est utilisée depuis de nombreuses années (1930) dans diverses pathologies cutanées, dont le psoriasis. Il s'avère que la forme active de la vitamine D peut inhiber la prolifération kératinocytaire. Elle intervient également sur leur différenciation. Depuis plusieurs années, ont été commercialisés des dérivés de la vitamine D qui se révèlent plus actifs que la vitamine D, sans effet significatif sur la calcémie en usage courant.

Dans tous les cas, la tolérance semble bonne ; les cas d'allergie sont exceptionnels. Quelques cas d'irritation ont été observés, essentiellement sur le visage avec le calcipotriol. La tolérance est parfois également moins bonne au niveau des plis. Le principal problème consiste à ne pas dépasser une certaine quantité de pommade afin de ne pas risquer, par le biais d'un passage systémique significatif, d'entraîner une hypercalcémie. Ainsi, les dérivés de la vitamine D sont réservés aux formes relativement peu diffuses de psoriasis, qui en représentent toutefois les plus fréquentes.

Les dérivés de la vitamine D peuvent être utilisés soit :

– seuls en monothérapie et en première intention ou en alternative des corticoïdes locaux ;

– associés aux corticoïdes locaux ou utilisant une formulation combinant le calcipotriol et la bétamethasone.

Agents réducteurs

Les goudrons de houille (pommade de Brocq) ne sont plus autorisés et les goudrons végétaux (cade) employés comme réducteurs et kératolytiques sont de moins en moins proposés. Ils entrent dans la composition de shampooings favorisant le traitement du psoriasis du cuir chevelu.

Inhibiteurs de la calcineurine

Les inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus topique) n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication du psoriasis. Ils sont actuellement proposés dans la prise en charge de la dermatite atopique. Ils sont toutefois utiles pour le traitement du psoriasis du visage car ils ne sont pas responsables d'atrophie cutanée.

TRAITEMENTS GÉNÉRAUX (TABLEAUX 21-I ET 21-II)

PUVA

L'efficacité du rayonnement solaire est connu de longue date, puisque déjà employé par les Égyptiens anciens. Elle peut être potentialisée par l'adjonction d'agents photo-sensibilisants tels que les psoralènes.

La PUVA repose sur l'association exposition aux ultraviolets A (UVA) et prise préalable (2 h à 2 h 30 avant l'exposition) d'un psoralène, soit 8 MOP (méladinine), soit 5 MOP (Psoraderm®).

Le patient effectue des cures, sous la forme d'une vingtaine de séances par cure, à raison de 3 par semaine. À chaque séance, la dose d'UVA est augmentée, en fonction du phototype. La dose initiale varie entre 1 Joule/cm^2 pour les phototypes les plus clairs, à 3 Joules/cm^2 pour une peau mate.

La PUVA implique certaines précautions :

– hydratation de la peau avec un émollient ;

– port de lunettes protectrices pendant la séance et de lunettes filtrantes, vis-à-vis des UV, dans les 12 heures suivant la prise du psoralène ;

– bilan biologique préalable pour éliminer une contre indication : insuffisance hépatique, hépatites et hypercholestérolémie ;

– bilan ophtalmologique éliminant une cataracte qui pourrait être aggravée par la PUVA.

Les effets secondaires sont liés à l'hépato-toxicité, rare toutefois, des psoralènes, au caractère photosensibilisant du psoralène (risque de brûlure solaire) ; le risque est majoré en cas de prise simultanée de médicaments également photo-sensibilisants tels que les tétracyclines. Les psoralènes ne doivent jamais être utilisés avant une exposition solaire, sous risque de brûlures graves.

Une intolérance digestive (nausées, gastralgies) sera évitée par l'absorption des comprimés de psoralène avec un laitage.

Les effets à long terme sont plus difficiles à appréhender. Ce sont ceux du rayonnement UVA au soleil : accélération du vieillissement cutané (héliodermie), risque accru de cancers cutanés. Ce risque semble très élevé sur les organes génitaux externes qui seront donc protégés pendant les séances.

Pour éviter au maximum ces problèmes à long terme, on veillera surtout à être modéré dans ses indications : la réserver aux formes étendues du psoriasis, résistant aux traitements topiques. Ces cures ne seront pas inutilement répétées : ne pas dépasser un total de 1 000 Joules/cm^2, en doses cumulées, au maximum (une seule séance peut délivrer 10 Joules).

Photothérapie UVB

Utilisée depuis longtemps, en particulier associée aux dérivés de goudron comme dans la technique de Goekermann, les UVB sont de nouveau largement employés en alternative à la puvathérapie grâce à la mise au point de lampes émettant des ultraviolets sur un pic étroit. Ces lampes, appelées TL01, émettent des ultraviolets sur un

pic étroit centré autour de 311 nanomètres. La photothérapie TL01 constitue une alternative à la puvathérapie, en particulier pour les patients présentant une contre-indication à la méladinine. Les ultraviolets provoquent une immunosuppression en relation avec la formation de dimères de pyrimidine. Il existe également une inhibition des fonctions des cellules de Langerhans probablement impliquées dans la pathogénie du psoriasis.

Rétinoïdes

Dérivés de synthèse de la vitamine A, les rétinoïdes aromatiques présentent une efficacité certaine dans le psoriasis.

Ils exercent une activité régulatrice sur la différenciation épidermique et freinent le *turn-over* épidermique, accéléré chez le psoriasique.

Ils présentent aussi probablement une activité immuno-modulatrice.

Les rétinoïdes anti-psoriasiques sont actuellement représentés par une seule molécule, l'acitrétine (Soriatane®). Elle est prescrite par voie orale à dose progressivement croissante et plus souvent à la posologie quotidienne de 0,5 mg par kg de poids. Des posologies plus élevées, de l'ordre de 1 mg/kg/jour, sont un peu plus efficaces mais beaucoup moins bien tolérées. La détérioration du rapport efficacité/tolérance fait donc préférer les doses modérées.

L'efficacité est fréquente, généralement nette après 1 à 2 mois de traitement.

Effets secondaires

• **Cutanéo-muqueux** : très fréquents, sous la forme d'une chéilite quasi constante, d'une sécheresse buccale, nasale et/ou oculaire, parfois de la muqueuse vaginale ; desquamation palmo-plantaire, sécheresse cutanée généralisée (xérose). Ceci implique une hydratation des lèvres (stick) et de la peau (émollients).

• **Autres effets secondaires cliniques :** plus rarement sont observés :

– des arthralgies, des myalgies ;

– un risque d'hypertension intracrânienne (en cas d'association aux tétracyclines) ;

– des calcifications tendineuses ;

– une asthénie ;

– une alopécie, une fragilité unguéale.

• **Effets secondaires biologiques** :

– hépato-toxicité, avec cytolyse, généralement réversible à l'arrêt du traitement ;

– hypercholestérolémie, voire hypertriglycéridémie.

Ces anomalies imposent donc une surveillance biologique stricte (avant traitement), puis tous les 2 mois : bilan hépatique et dosage des lipides.

• **Tératogénicité :** les rétinoïdes de synthèse sont tératogènes, interdisant formellement toute grossesse. Les malformations fœtales concernent essentiellement le système nerveux central, la peau, le squelette, les gros vaisseaux…

L'emploi des rétinoïdes chez une femme en période d'activité génitale sera donc évité au maximum, imposant en tout cas une contraception fiable et bien suivie chez une patiente prévenue des risques majeurs.

La durée de la contraception devra être maintenue jusqu'à 2 ans après la fin du traitement.

RE-PUVA

La RE-PUVA consiste en l'association PUVA et rétinoïdes. Elle vise à diminuer les doses réciproques de chacun des deux traitements tout en augmentant leur efficacité.

La RE-PUVA constitue donc une méthode thérapeutique mieux tolérée, mais n'évitant pas le risque tératogène.

Méthotrexate

Le méthotrexate est, à faibles doses, un immunosuppresseur souvent efficace dans les formes sévères et résistantes de psoriasis.

Ses indications sont limitées par ses effets secondaires : hépato-toxicité, intolérances digestives, risque de fibrose hépatique irréversible, et tératogénicité.

Dans le psoriasis, il présente une double activité cytostatique et immunosuppressive.

Si l'on décide d'utiliser le méthotrexate, celui-ci doit être prescrit à faibles doses (20 mg par semaine environ) et de manière discontinue, c'est-à-dire en une prescription hebdomadaire, afin d'en limiter la toxicité. Plusieurs modes d'administration sont possibles : une injection sous-cutanée ou intramusculaire par semaine ou une prescription de comprimés, fractionnée en deux prises espacées de seulement 12 heures, une fois par semaine. On ne dépassera jamais 25 mg par semaine.

Le méthotrexate est associé à la prise de folates (Spéciafoldine®) 3 cp par semaine à distance de la prise du méthotrexate.

Sa toxicité est surtout hépatique : le méthotrexate peut induire une fibrose hépatique liée à la dose cumulée reçue par le patient. Ce risque est net pour une dose cumulée supérieure à 2 g. Le risque de fibrose peut être évalué par plusieurs méthodes : biologique (fibrotest, dosage du procollagène III), morphologique (fibroscan). La pratique

systématique d'une ponction biopsie hépatique dès que la dose cumulée est supérieure à 1,5 g n'est plus proposée et sera discutée au cas par cas avec les hépatologues.

Les autres effets secondaires sont plus rares :

– retentissement hématologique, dépisté par la numération sanguine (thrombopénie, anémie, leucopénie) ;

– fibrose pulmonaire exceptionnelle ;

– troubles digestifs bénins (nausées) mais fréquents, parfois plus sévères : anorexie, diarrhée, goût métallique dans la bouche ;

– asthénie ;

– risques de surinfection, rares en pratique ;

– tératogénicité, non prouvée mais obligeant une contraception fiable chez la femme en âge de procréer et l'homme jusqu'à 3 mois après l'arrêt du méthotrexate chez l'homme et jusqu'à l'arrêt du méthotrexate chez la femme.

Ces effets secondaires peuvent être facilités par des interactions médicamenteuses à éviter formellement (anti-inflammatoires, aspirine, sulfamides, pénicilline, diurétiques, probenecide, ciclosporine, rétinoïdes, grisefuline) ou par une absorption inconsidérée d'alcool. On veillera donc à expliquer tout cela au patient, et à bien poser l'intérêt de cette prescription, réservée aux formes sévères et résistantes.

Ciclosporine

La ciclosporine (Sandimmun®, Néoral®) est une autre thérapeutique réservée aux seules formes sévères et résistantes de psoriasis.

Remarquablement efficace, la ciclosporine ne peut être largement prescrite en raison du risque d'effets secondaires à long terme.

Ses effets secondaires sont doses-dépendants, d'où l'intérêt à commencer avec la posologie la plus faible possible (2,5 mg/kg/jour en 2 prises) et à ne l'augmenter qu'en cas d'absolue nécessité, sans jamais dépasser la dose maximale de 5 mg/kg/jour. L'augmentation en sera progressive, une fois par mois, par paliers de 0,5 mg/kg/jour.

La surveillance clinique et biologique est fondamentale pour dépister précocement d'éventuels effets secondaires qui se révèleraient réversible, à ce stade.

Les plus fréquents posent peu de problèmes pratiques : hypertrichose modérée, paresthésies, hypertrophie gingivale, céphalées.

Les effets secondaires importants sont dominés par le retentissement sur la fonction rénale, l'HTA et le retentissement sur les lignées lymphocytaires.

La toxicité rénale est dose-dépendante. Schématiquement, elle semble liée à une vasoconstriction de l'artériole glomérulaire, diminuant

le débit sanguin rénal. À la longue, ceci peut conduire à une baisse de la filtration glomérulaire, voire à des anomalies morphologiques des glomérules rénaux si elles ne sont pas dépistées précocement.

Ce dépistage nécessaire repose sur les dosages répétés de la créatinine plasmatique et sur la mesure de la filtration glomérulaire.

Les dosages de la créatinine doivent être pratiqués dans le même laboratoire. Toute élévation de plus de 30 % des chiffres, par rapport à la créatinine de base, dosée avant traitement, est un signal d'alarme. Il impose une réduction de la posologie de ciclosporine de 25 %, puis à un arrêt si les chiffres de créatine ne redeviennent pas à la normale après une nouvelle baisse, de 50 % par rapport à la posologie de départ.

La survenue d'une HTA (10 % des cas environ) impose l'arrêt du traitement.

Si la ciclosporine n'est ni mutagène ni tératogène, elle pose le problème des proliférations lymphocytaires pouvant survenir à moyen terme.

Ceci doit conduire à une surveillance clinique (aires ganglionnaires, rate, foie…) et biologique (NFS, électrophorèse des protéines) et à un strict respect des indications de la ciclosporine, c'est à dire les formes sévères et résistantes de psoriasis. En l'absence d'un recul suffisant dans le cadre de cette affection, la durée maximale de prescription ne dépassera pas deux années consécutives.

Les contre-indications sont les insuffisances rénale et hépatique, les antécédents de néoplasie, une hypertension artérielle, et une infection en cours.

Tout vaccin vivant sera interdit.

BIOTHÉRAPIES

Les biothérapies du psoriasis sont des molécules synthétisées par génie génétique (anticorps monoclonal, récepteur soluble, inhibiteur spécifique) ciblant des cytokines ou des molécules impliquées dans la physiopathologie du psoriasis.

Les premières biothérapies ont ciblé le TNF alpha et ont été évaluées initialement dans la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn. Rapidement, des études cliniques ont confirmé leur efficacité dans le psoriasis conduisant à leur mise sur le marché dans cette indication. Depuis, le psoriasis est devenu une pathologie pour laquelle sont évaluées les nouvelles biothérapies. Ainsi, les anti-IL-12 et IL-23 ont reçu leur première autorisation de mise sur le marché dans l'indication psoriasis.

Des études sont en cours avec d'autres molécules ciblant l'IL-17 et les JAK (inhibiteurs des janus kinase).

Ces traitements sont réservés aux psoriasis modérés à sévères pour des patients en échec ou ayant une intolérance ou des contre-indications à 3 traitements systémiques comprenant le méthotrexate, la ciclosporine et la photothérapie.

Actuellement 4 biothérapies sont disponibles.

• Trois anti-TNF alpha :

– l'infliximab (Remicade®) est un anticorps monoclonal administré par voie intraveineuse en perfusion (5 mg/kg) à S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines ;

– l'adalimumab (Humira®) est un anticorps monoclonal administré par voie sous-cutanée à S0, double dose (80 mg) puis S1, puis toutes les 2 semaines ;

– l'étanercept (Enbrel®) est un récepteur soluble administré toutes les semaines en sous-cutané : 50 mg deux fois par semaine pendant les 3 premiers mois, puis 50 mg par semaine.

• Un anti-IL-12, IL-23 : l'ustekinumab (Stelara®) est un anticorps monoclonal administré par voie sous-cutanée à S0, S4, puis toutes les 12 semaines à 45 mg pour les sujets de moins de 90 kg et à 90 mg à partir de 90 kg.

Ces molécules sont très efficaces et apportent une amélioration de 75 % du score PASI à 6 mois de 50 %, 70 %, 71 %, 79 %, 82 % respectivement pour l'étanercept, l'adalimumab, l'ustekinumab à 45 mg, l'ustékinumab à 90 mg et l'infliximab (dans les études de phase III). Les anti-TNF alpha sont efficaces à la fois sur l'atteinte cutanée et articulaire contrairement aux anti-IL-12 et anti-IL-23 qui sont moins efficaces sur l'atteinte articulaire du psoriasis.

Ces traitements nécessitent un bilan préthérapeutique avec un bilan sanguin comportant des tests pour la recherche de l'hépatite B, de l'hépatite C et du virus VIH, l'électrophorèse des protéines sériques, la numération formule sanguine, et recherchant :

– absence de cancer évolutif ou d'antécédent de cancer au cours des 5 dernières années (à l'exception des carcinomes cutanés) ;

– absence de maladie neurologique démyélinisante ;

– absence d'infection évolutive en particulier une tuberculose latente (par réalisation q'une radiographie thoracique et d'une intradermoréaction à la tuberculine et/ou un quantiféron) ;

– absence d'insuffisance cardiaque sévère.

Ils sont administrés le plus souvent au long cours.

Un échappement peut s'observer lié en partie à l'apparition d'anticorps dirigés contre ces molécules.

La tolérance de ces traitements est bonne à court et moyen termes.

Les résultats des études et des registres n'ont pour l'instant pas mis en évidence de signal inquiétant sur l'augmentation du risque d'infection ou de néoplasie au long cours quand les traitements ont été prescrits suivant les recommandations.

Ces traitements seront arrêtés pour :

– toute infection sévère ;
– découverte d'une néoplasie (autre que les carcinomes cutanés) ;
– réalisation de vaccins vivants ;
– intervention chirurgicale ;
– désir de grossesse (femme).

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Plusieurs éléments sont à prendre en compte :

– le psoriasis est une maladie volontiers chronique et récidivante généralement bénigne, ne mettant pas en jeu le pronostic vital ;
– le traitement sera adapté à la sévérité du psoriasis et le retentissement sur la qualité de vie ne doit pas être sous-estimé ;
– une atteinte articulaire doit systématiquement être recherchée et prise en charge. Les atteintes du cuir chevelu, des ongles et des plis sont plus volontiers associées au rhumatisme psoriasique. Le rhumatisme psoriasique peut conduire à une destruction articulaire irréversible ;
– le psoriasis d'autant plus qu'il est sévère peut s'associer à des comorbidités dont le syndrome métabolique qu'il faudra rechercher et prendre en charge ;
– le choix du traitement sera adapté au patient (désir de grossesse, mode de vie, prise en charge par la sécurité sociale et les mutuelles avec possibilité de demande de prise en charge à 100 %, pathologies associées, atteinte articulaire).

Ainsi, on peut proposer la stratégie suivante.

• Les formes localisées bénéficieront de traitements locaux tels que les dermocorticoïdes et les dérivés de la vitamine D, ou le tazarotène.

La force du dermocorticoïde sera choisie en fonction de la localisation et de l'âge du patient.

Dans tous les cas, le dermocorticoïde sera progressivement arrêté comme on le fait pour une corticothérapie par voie générale.

• Le psoriasis en gouttes sera volontiers traité par photothérapie.

• Les formes plus diffuses pourront conduire au choix d'un traitement systémique : PUVA ou phothérapie TLO1, rétinoïdes, ou méthotrexate. La ciclosporine sera proposée en dernière intention et plus volontiers chez la femme jeune, pour les formes évoluant par poussées,

car pour une prescription de durée courte.

En cas de forme sévère, et après échec, intolérance ou épuisement de la photothérapie, du méthotrexate et de la ciclosporine seront proposées les biothérapies.

• Le choix de la biothérapie est dépendant de la présence ou non d'atteinte articulaire (privilégier les anti-TNF alpha en cas d'atteinte articulaire), des modalités d'administration, du risque éventuel de complications infectieuses (tuberculose), l'étanercept ayant un risque moindre par rapport aux anticorps monoclonaux, et du niveau d'efficacité souhaité. Les biothérapies sont le plus souvent administrées au long cours. En cas d'échappement, les modalités d'administration (intervalle, doses) pourront être modifiées si cet échappement n'est pas lié à une immunisation contre la molécule, sinon un changement de biothérapie sera proposé.

Tableau 21-I **Interférences médicamenteuses. Principaux médicaments devant être évités en cas de prescription de :**

Rétinoïdes
• Tétracyclines • Griséofulvine • Vit A • Méthotrexate
Méthotrexate
• Anti-inflammatoires, aspirine • Sulfamides, pénicilline • Diurétiques • Griséofulvine
Ciclosporine
• Anti-inflammatoires, aspirine • Sulfamides, antituberculeux • Diurétiques • Méthotrexate • Barbituriques

Tableau 21-II **Principaux éléments de surveillance des traitements systémiques.**

PUVA		
	Avant PUVA	– Éliminer grossesse – Bilan ophtalmologique – NFS – Bilan hépatique – Triglycérides, cholestérol total
	Pendant PUVA	– Protection oculaire – Bilan hépatique (tous les 2 mois)
	Savoir arrêter une PUVA (Doses cumulées)	
Rétinoïdes		
	Avant le TT	– Éliminer grossesse – Bilan hépatique – Cholestérol total, triglycérides
	Pendant le TT	– Hydratation de la peau et des muqueuses – Contraception (2 ans après arrêt) – Bilans lipidique et hépatique répétés – Age osseux chez l'enfant
Méthotrexate		
	Avant le TT	– Éliminer grossesse – Bilan hépatique, NFS, plaquettes
	Pendant le TT	– Bilan hépatique tous les 2 mois – Fibrotest ou procollagène, fibroscan – NFS, plaquettes – Éviter interactions médicamenteuses – Pas de vaccination avec vaccins vivants
	Ne pas dépasser 2 grammes, en dose cumulée	
Ciclosporine		
Avant le traitement : – TA – Aires ganglionnaires, foie, rate – 2 créatinines dans le même laboratoire – NFS, bilan hépatique *Pendant le traitement :* – TA – Aires ganglionnaires, foie, rate – Créatinine tous les 2 mois – NFS, bilan hépatique tous les 6 mois – Éviter interactions médicamenteuses – Pas de vaccination avec vaccins vivants **Ne pas dépasser 2 années de traitement.** **Baisser la posologie de 25 % si élévation de la créatinine par rapport aux chiffres de base.**		

Tableau 21-II (*suite*).

Biothérapies
Avant le traitement – Tension artérielle – NFS, bilan hépatique, créatinine – Électrophorèse des protides – Sérologies VHB, VHC, VIH – Rx thorax, IDR ou quantiféron – Vaccination (pneumocoque) – Rechercher : cancer, infection, insuffisance cardiaque, maladie démyélinisante – Éliminer grossesse *Pendant le traitement* – Suivi cancer, infection – Pas de vaccination avec vaccins vivants

Chapitre 22

Urticaire et œdème de Quincke

P. Le Bozec et B. Crickx

L'urticaire est un syndrome cutanéo-muqueux inflammatoire, prurigineux, caractérisé par un œdème localisé au niveau du derme (Photo 22-1).



Photo 22-1 **Urticaire.**

C'est une affection extrêmement fréquente. En effet, environ 20 % des individus vont présenter au moins un épisode d'urticaire au cours de leur vie.

Elle peut survenir à tout âge, mais atteint surtout les adultes jeunes (entre 20 et 40 ans).

Ses étiologies sont multiples, mais souvent difficiles à identifier.

Sa physiopathologie est complexe, faisant intervenir de nombreux médiateurs vasoactifs (en particulier l'histamine) libérés par des cellules (en particulier les mastocytes) sous l'action de mécanismes divers.

Mécanismes non immunologiques de l'urticaire (les plus fréquents) :

– mécanisme pharmacodynamique (libération directe d'histamine, soit par apport de substances histamino-libératrices, soit par apport de substances riches en histamine) ;

– mécanisme cholinergique ;

– stimulation par des agents physiques (soleil, froid, pression, etc.).

Mécanismes immunologiques de l'urticaire :

– hypersensibilité de type 1 (anaphylactique) ;

– hypersensibilité de type 3 (activation du complément).

L'œdème de Quincke ou angio-œdème est une forme clinique profonde sous-cutanée de l'urticaire (à laquelle il est d'ailleurs souvent associé), caractérisée par un œdème localisé au niveau de l'hypoderme, et dont la physiopathologie, les étiologies et l'évolution sont identiques à celles de l'urticaire.

DIAGNOSTIC POSITIF

Il est en règle générale facile et repose essentiellement sur la clinique.

URTICAIRE

Les lésions élémentaires sont des *papules* :

– œdémateuses ;

– érythémateuses ;

– à centre parfois blanchâtre ;

– à contours bien limités ;

– de consistance ferme, élastique ;

– de taille variable, pouvant parfois confluer pour former de vastes plaques ;

– de nombre très variable ;

– localisées ou diffuses à tout le corps (urticaire géante) ;

– le plus souvent très prurigineuses ;
– apparues brutalement ;
– d'évolution fugace (disparaissant en trente minutes à quelques heures sans laisser de trace) ;
– mobiles, avec apparition de nouveaux éléments en d'autres endroits du tégument.

Dans cette forme typique, l'histologie cutanée est le plus souvent inutile. Elle montrerait un œdème dermique associé à un infiltrat lymphocytaire discret.

ŒDÈME DE QUINCKE

Encore appelé angio-œdème ou urticaire profonde, il est caractérisé par des tuméfactions :
– de couleur peau normale ou parfois blanchâtre ou rosée ;
– mal limitées ;
– de consistance ferme ;
– de taille variable ;
– non prurigineuses, mais entraînant une sensation de tension douloureuse ou de cuisson.

L'évolution est identique à celle de l'urticaire, à laquelle il est d'ailleurs souvent associé.

Il peut siéger n'importe où sur la peau, mais principalement sur les territoires où le tissu cellulaire sous-cutané est lâche (paupières, organes génitaux externes).

De plus, il peut atteindre les muqueuses (lèvres, langue, larynx, pharynx, œsophage, etc.) et expose donc au risque de troubles de la déglutition et d'asphyxie mettant rapidement en jeu le pronostic vital, en cas d'œdème de la glotte.

L'histologie cutanée est rarement indispensable. Elle révélerait un œdème et un infiltrat lymphocytaire modéré au niveau de l'hypoderme.

FORMES CLINIQUES

Selon l'évolution

Le plus souvent, l'évolution est aiguë, caractérisée par une succession de poussées dont la durée totale est inférieure à 7 jours. Des récidives à distance sont toutefois possibles.

Plus rarement (10 % des cas), l'évolution est chronique (supérieure à 2 mois) ou marquée par des récidives très fréquentes.

Une urticaire systémique (notamment une vascularite) doit être évoquée au cours de ces formes chroniques, devant des lésions fixes, symétriques, peu ou pas prurigineuses, associées à des signes généraux (le recours à la biopsie peut être alors nécessaire).

Cependant, dans 50 à 75 % des cas, les urticaires chroniques restent idiopathiques. Si, le plus souvent, l'évolution se fait au bout de quelques années vers la guérison, dans certains cas, l'urticaire peut persister plusieurs années.

Des épisodes d'œdème de Quincke récidivants, survenus dès l'enfance, doivent faire rechercher un œdème angioneurotique héréditaire par déficit en inhibiteur de la C1 estérase.

Selon l'aspect des lésions

Formes marginées

Elles sont caractérisées par des éléments circinés, en anneaux plus ou moins réguliers, volontiers de grande taille, qui ont une extension centrifuge, alors que le centre pâlit et évolue vers la guérison. Relativement fréquentes, elles doivent avant tout faire rechercher une étiologie médicamenteuse.

Formes vésiculo-bulleuses

Elles sont rares.

Formes hémorragiques

Exceptionnelles, elles sont caractérisées par une extravasation d'hématies contemporaine de l'œdème.

Formes micropapuleuses

Très fréquentes, elles sont caractérisées par un semis de petites papules acuminées, prurigineuses, survenant sur une nappe érythémateuse. Elles s'observent au cours de l'urticaire cholinergique (*voir* p. 231).

Formes profondes localisées aux zones d'appui

Elles doivent faire évoquer une urticaire retardée à la pression (*voir* p. 232).

Selon les manifestations associées

L'urticaire ou l'œdème de Quincke peuvent s'accompagner de :
– fièvre ;
– de troubles digestifs (diarrhée, vomissements, douleurs abdominales) ;

– d'arthralgies ;
– de troubles neurologiques (migraine, vertige) ;
– de troubles respiratoires (dyspnée par bronchospasme) ;
– voire d'un collapsus cardiovasculaire, parfois mortel (choc anaphylactique) (*voir* Chapitre 23).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic positif est le plus souvent évident sur la seule clinique. Parfois cependant, il peut exister des problèmes diagnostiques.

DERMATOSES AVEC LÉSIONS URTICARIENNES

Ce problème se pose essentiellement au début de leur évolution, lorsque les autres lésions élémentaires de la dermatose ne sont pas encore apparues.

Maladies bulleuses sous-épidermiques, acquises, auto-immunes (pemphigoïde bulleuse, dermatite herpétiforme, pemphigoïde de la grossesse) : un prurit et des éruptions urticariennes peuvent précéder de plusieurs semaines ou mois l'apparition des lésions bulleuses. Cependant, l'immunofluorescence directe permet en général de redresser le diagnostic.

Érythème polymorphe : des lésions urticariennes peuvent précéder ou accompagner l'apparition des vésiculo-bulles et surtout, des cocardes caractéristiques.

ÉRYTHÈMES ANNULAIRES

Ils sont en règle générale facilement distingués des urticaires marginées.

URTICAIRE PIGMENTAIRE

Les macules pigmentées des mastocytoses posent rarement un problème de diagnostic différentiel avec les variétés hémorragiques d'urticaire. En effet, elles sont fixes et ne deviennent turgescentes qu'après frottement (signe de Darier).

AU NIVEAU DU VISAGE

L'eczéma aigu, l'érysipèle, la staphylococcie, le zona ophtalmique sont en règle générale facilement distingués de l'œdème de Quincke.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Les étiologies de l'urticaire sont très nombreuses (Tableau 22-I). L'enquête est différente selon qu'il s'agit d'une urticaire aiguë ou chronique.

URTICAIRE AIGUË

L'interrogatoire permet souvent de retrouver une étiologie évidente : médicaments, aliments, contact, infection, piqûre d'hyménoptère, etc.

L'examen physique doit toujours être complet et précise notamment, la présence ou l'absence de fièvre. Un bilan paraclinique est rarement indispensable, sauf si l'examen clinique oriente vers une cause particulière (par exemple, numération formule sanguine, transaminases, voire sérologies virales en cas de suspicion de syndrome infectieux).

Souvent, aucune cause n'est retrouvée. Il est toutefois inutile d'effectuer des bilans approfondis, puisque l'évolution est rapidement favorable.

Urticaires médicamenteuses

Elles représentent la cause la plus fréquente d'urticaire aiguë. Les lésions apparaissent le plus souvent dans les minutes ou les heures qui suivent l'ingestion du produit.

La plupart des médicaments peuvent être en cause, mais les deux plus fréquemment responsables sont, la pénicilline (allergie de type 1 ou 3 essentiellement par le biais de son radical pénicilloyl), et l'aspirine (interférence avec le métabolisme de l'acide arachidonique surtout, mais aussi mécanisme allergique).

Le médicament responsable de l'urticaire peut avoir été consommé pendant de nombreuses années sans entraîner de problème, ce qui ne doit donc pas le faire innocenter à tort.

Tableau 22-1 **Liste des principales étiologies des urticaires.**

Urticaires médicamenteuses
- Mécanisme immunologique (hypersensibilité de type 1 ou 3)
- Mécanisme non immunologique (histamino-libération par action pharmacodynamique, interférence avec le métabolisme de l'acide arachidonique, activation non immunologique du complément)

Urticaires alimentaires
- Mécanisme immunologique (trophallergènes, haptènes comme les additifs alimentaires ou les contaminants)
- Mécanisme non immunologique (aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs)

Urticaires de contact
- Mécanisme immunologique (hypersensibilité de type 1 ou 3)
- Mécanisme pharmacodynamique
- Mécanisme inconnu

Urticaires physiques
- Urticaires thermiques :
– urticaire cholinergique ;
– urticaire de contact à la chaleur ;
– urticaires au froid (de contact, acquise, idiopathique ou secondaire, familiale, ou généralisée réflexe au froid).
- Urticaires mécaniques :
– dermographismes (vrai, retardé ou cholinergique) ;
– urticaire retardée à la pression ;
– œdème angiovibratoire.
- Urticaire solaire
- Urticaire aquagénique

Urticaires infectieuses (bactériennes, virales, parasitaires et mycosiques)

Urticaires aux pneumallergènes

Urticaires aux piqûres d'hyménoptères

Urticaires génétiques
- Œdème angioneurotique héréditaire
- Syndrome de Muckle et Wells

Urticaires systémiques
- Syndrome des vascularites urticariennes
- Lupus systémique et autres maladies de système
- Hémopathies et dysglobulinémies
- Hyperthyroïdie

Urticaires idiopathiques +++

Le diagnostic d'urticaire médicamenteuse, fortement suspecté sur l'anamnèse, est avant tout confirmé par l'évolution favorable après éviction de ce dernier. Les tests in vitro (RAST, TTL, etc.) n'ont aucun intérêt. Quant aux tests in vivo (tests intradermiques, tests de provocation orale avec des allergènes alimentaires médicamenteux), ils sont, compte tenu de leur danger potentiel et de leur rentabilité très variable, à réserver au bilan de certaines urticaires chroniques, dont il est difficile de retrouver l'étiologie.

Urticaires alimentaires

Elles sont aussi très fréquentes.

On distingue, les formes secondaires à un mécanisme allergique (le plus souvent de type 1), des formes secondaires à un mécanisme non allergique (aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs [crustacés, chocolat...]). Le diagnostic repose avant tout sur l'interrogatoire et les régimes d'éviction. Les tests épicutanés (prick-tests), les RAST ou les tests de provocation orale sont surtout à réserver aux urticaires chroniques.

Urticaires de contact

Elles se caractérisent par l'apparition rapide (les plus souvent, en moins de 30 minutes) d'une urticaire, au décours de l'application de certaines substances (végétales, animales, chimiques) sur une peau saine (elles peuvent toutefois s'observer en peau lésée, notamment eczématisée).

L'éruption peut rester localisée au point de contact (stade 1), mais peut s'étendre à distance et devenir généralisée (stade 2), voire s'accompagner de manifestations extracutanées à type d'asthme ou de rhinite allergique (stade 3) ou de choc anaphylactique (stade 4).

Les substances en cause sont extrêmement nombreuses et peuvent intervenir par un mécanisme immunologique ou non immunologique. En cas d'urticaire aiguë, l'interrogatoire est habituellement suffisant pour pouvoir le rattacher à sa cause.

URTICAIRES INFECTIEUSES

Il s'agit surtout d'infections virales et parasitaires. Cependant, toute infection aiguë (même bactérienne) peut s'accompagner d'une urticaire.

Infections virales

L'association à l'urticaire d'une fièvre ou d'un syndrome pseudo-grippal doit toujours faire pratiquer une numération formule sanguine et

un bilan biologique hépatique. Selon le contexte et ces premiers résultats, des sérologies virales sont demandées à la recherche d'une :

– hépatite virale (surtout B) à la phase pré-ictérique ;
– infection à cytomégalovirus ;
– mononucléose infectieuse ;
– infection à virus Écho ou coksackie ;
– primo-infection à VIH, etc.

Infections parasitaires

Elles doivent toujours être suspectées en cas de troubles digestifs, notamment à type de diarrhée, ou en cas de séjour récent en zone tropicale. L'hyperéosinophilie sanguine à la numération formule sanguine est un argument supplémentaire. Le diagnostic est confirmé par l'examen parasitologique des selles et les sérologies parasitaires.

Les étiologies principales sont :

– les helminthiases en phase d'invasion ;
– la bilharziose ;
– les filarioses ;
– la distomatose.

Infections bactériennes

Certaines maladies bactériennes peuvent s'accompagner d'une urticaire aiguë (maladie de Lyme, infection digestive à *Campylobacter jejuni*, brucelloses, etc.).

URTICAIRE CHRONIQUE

Lorsque les lésions se reproduisent régulièrement depuis plus de deux mois ou s'il existe des récidives fréquentes d'urticaire aiguë, une enquête systématique à la recherche d'une étiologie devient nécessaire reposant essentiellement sur un interrogatoire poussé. En effet, le traitement le plus efficace d'une urticaire est représenté par la suppression de sa cause, lorsque celle-ci est reconnue, ce qui est loin d'être obtenu, et le patient doit en être prévenu.

Examen clinique

Interrogatoire

C'est l'étape essentielle, permettant d'orienter le diagnostic étiologique. Il précise :

– les antécédents médicaux (notamment thyroïdiens), personnels et familiaux ;

– les prises médicamenteuses (en recherchant une éventuelle automédication comme aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, somnifères, laxatifs, homéopathie, etc.) ;
– les facteurs déclenchants ou les circonstances de survenue ;
– le caractère prurigineux ou non des lésions ;
– l'aspect et la durée d'évolution des plaques ;
– le caractère fixe ou mobile des plaques ;
– l'existence de signes généraux associés.

Examen physique

Il précise l'aspect des lésions lorsqu'elles sont présentes (ce qui n'est pas toujours le cas au moment de l'examen), et recherche des arguments en faveur d'une maladie générale.

Examens complémentaires

Un bilan paraclinique (Tableau 22-II) est proposé devant toute urticaire chronique, permettant parfois de retrouver une étiologie (infection, maladie générale) non évidente cliniquement. Cependant, sa négativité habituelle doit le faire restreindre à des données minimum ou orientées par les données cliniques.

En fonction de la clinique et de ces premiers résultats, d'autres examens plus spécialisés sont parfois demandés.

Au terme de ce bilan, certaines étiologies peuvent être reconnues.

Urticaires médicamenteuses

Certains médicaments peuvent être à l'origine d'urticaire chronique, soit parce qu'ils sont consommés de façon répétée, soit parce qu'ils contaminent certains aliments (pénicilline contenue dans les produits laitiers).

Tableau 22-II **Bilan paraclinique systématique à effectuer devant une urticaire chronique.**

Histologie cutanée d'une lésion (selon contexte)
Immunofluorescence cutanée directe (selon contexte)
Numération formule sanguine
Vitesse de sédimentation
Transaminases et phosphatases alcalines
Créatininémie
Bandelette urinaire
Électrophorèse des protides sériques
TSH, anticorps antithyroïdiens
Examen parasitologique des selles (selon contexte)
Radiographie du thorax

Le diagnostic repose surtout sur l'interrogatoire et l'évolution favorable après suppression du médicament suspecté. Dans les cas difficiles, les prick-tests et les tests de provocation orale, effectués en milieu hospitalier, peuvent être utiles.

Urticaires physiques

Souvent faciles à reconnaître cliniquement, elles doivent être confirmées par la réalisation de tests physiques de provocation.

Urticaires thermiques

Urticaire cholinergique. Très fréquente (représentant environ 10 % des urticaires chroniques), elle atteint essentiellement l'adolescent et l'adulte jeune.

Les facteurs déclenchants, responsables d'une élévation de la température interne, sont facilement reconnaissables :

– effort physique entraînant une hypersudation ;
– exposition à la chaleur (sauna, bains chauds, excès de vêtements, pièce trop chauffée, etc.) ;
– émotions ;
– ingestions de boissons ou d'aliments très chauds.

L'éruption cutanée, survenant dans les minutes qui suivent le stimulus déclenchant, est constituée par un semis de papules :

– érythémateuses ;
– de très petite taille (2 à 4 mm de diamètre) ;
– acuminées (centrées par les pores sudoraux) ;
– multiples, confluant parfois en de vastes plaques ;
– très prurigineuses.

Elle est souvent généralisée, mais se localise électivement sur les zones d'hypersudation (tronc, membres supérieurs, certains plis) et respecte habituellement les paumes, les plantes et les aisselles. Les lésions disparaissent en règle générale en 30 à 60 minutes. Au cours de la poussée, il peut parfois exister des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée), un asthme bronchique, des céphalées, un œdème de Quincke, voire un collapsus cardiovasculaire.

Le diagnostic, reposant essentiellement sur l'interrogatoire, peut être confirmé par les tests de provocation (effort physique en atmosphère confinée, bain chaud).

Urticaire de contact à la chaleur. Très rare, elle est caractérisée par la survenue d'une plaque urticarienne, en cas de contact avec un objet chaud.

Urticaire de contact au froid. Suspectée devant la survenue d'une urticaire au niveau d'une zone cutanée ou muqueuse exposée au froid, elle est confirmée par le test au glaçon.

Compte tenu de la possibilité rare de formes acquises secondaires (cryoglobulinémies, cryofibrinogénémies, déficit acquis en inhibiteur de la C1 estérase, hémoglobinurie paroxystique), il convient d'effectuer :

– outre le bilan paraclinique systématique (*voir* Tableau 22-II) ;
– le bilan d'urticaire systémique (*voir* p. 233) ;
– une sérologie syphilitique ;
– une sérologie de la mononucléose infectieuse ;
– une recherche de déficit acquis en inhibiteur de la C1 estérase ;
– une immuno-électrophorèse des protides.

Urticaire généralisée réflexe au froid. Elle est déclenchée par l'abaissement de la température interne. Le test au glaçon étant négatif, le diagnostic est confirmé par la réapparition des lésions après immersion dans un bain froid.

Urticaires mécaniques

Dermographismes. Le dermographisme vrai, encore appelé urticaire factice, caractérisé par la survenue d'une urticaire après friction de la peau, est facilement reproductible par grattage à l'aide d'une pointe mousse. Les lésions, qui reproduisent le dessin du frottement (mais qui peuvent s'étendre à distance), apparaissent en quelques minutes, et disparaissent habituellement en moins d'une heure. Il doit être distingué du dermographisme rouge ou raie vasomotrice, non prurigineuse, non papuleuse, observée après frottement de la peau chez la plupart des individus.

Le dermographisme retardé est caractérisé par la survenue 2 à 8 heures après la friction cutanée, d'éléments urticariens peu prurigineux (entraînant plutôt une sensation de brûlure), qui persistent 24 à 48 heures. Il est toujours précédé par un dermographisme vrai précoce et transitoire.

Le dermographisme cholinergique, qui accompagne certaines urticaires cholinergiques, est caractérisé par un semis de micropapules reposant sur une plaque érythémateuse en regard des zones de grattage.

Urticaire retardée à la pression. Assez rare, elle est caractérisée par la survenue élective au niveau des zones de pression (épaules après port d'un sac, plantes des pieds après une marche prolongée, paumes des mains après applaudissements, fesses après station assise, etc.), de façon retardée (3 à 10 heures après un contact appuyé ou prolongé), d'angio-œdèmes localisés (tuméfactions profondes sous-cutanées, fermes, de couleur peau normale ou discrètement érythémateuse, mal limitées, non ou peu prurigineuses, mais s'accompagnant plutôt d'une sensation de tension douloureuse ou de brûlure), qui vont disparaître en

6 à 48 heures. Des signes généraux (fièvre, frissons, asthénie, sensation de malaise), voire des céphalées ou des arthralgies sont parfois présents. Un syndrome inflammatoire (hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, vitesse de sédimentation accélérée) peut s'observer lors des poussées.

Le diagnostic repose sur le test de provocation (port d'un poids de 8 kg pendant 20 minutes) avec lecture immédiate (qui doit être négative), à 6 heures et à 24 heures. Le plus souvent, il s'agit d'une affection autonome d'étiologie inconnue. Cependant, elle peut parfois s'observer au cours de l'évolution d'un lupus systémique ou d'un syndrome des vascularites urticariennes. Il faut donc effectuer le même bilan qu'en cas de suspicion d'urticaire systémique.

Œdème angiovibratoire. Exceptionnel, il est caractérisé par la survenue d'un angio-œdème dans les minutes qui suivent la stimulation de la peau par un phénomène vibratoire (mordillement des lèvres, rasoir électrique, mixeur, etc.). Les lésions persistent une à plusieurs heures.

Urticaire solaire

Les placards urticariens apparaissent au niveau des zones découvertes, dans les minutes qui suivent l'exposition solaire, et disparaissent moins de deux heures après le retour à l'ombre. Les UVB sont plus souvent en cause que les UVA. Le diagnostic repose sur l'exploration photobiologique. L'évolution est chronique et invalidante.

Urticaire aquagénique

C'est une forme rare d'urticaire chronique, prédominant chez les femmes adultes jeunes. L'éruption apparaît après un contact d'environ 15 minutes avec l'eau, quelle que soit sa température (froide, tiède ou chaude) et disparaît en 30 à 60 minutes. Elle est caractérisée par un semis de petites papules identiques à celles de l'urticaire cholinergique.

Le diagnostic repose sur les tests de provocation à l'eau, effectués à l'aide de compresses imbibées d'eau à différentes températures (afin d'éliminer l'intervention d'un facteur thermique éventuel), et laissées sous occlusion pendant 15 à 30 minutes sur la peau.

Urticaire systémique

Ce terme regroupe l'ensemble des urticaires en rapport avec une maladie générale. Leurs caractéristiques cliniques sont parfois identiques à celles des urticaires banales. Cependant, il existe souvent des arguments permettant de suspecter l'origine systémique. En effet, l'éruption urticarienne est volontiers :

– chronique ;
– non ou peu prurigineuse ;
– de topographie bilatérale et symétrique (notamment au niveau des membres inférieurs) ;
– avec des lésions cutanées fixes, persistant plus de 24 heures, voire plus de 2 à 3 jours ;
– associée à d'autres signes tels que fébricule, altération de l'état général, arthralgies, myalgies, vitesse de sédimentation accélérée.

Outre le bilan paraclinique systématique, il convient d'effectuer, devant toute suspicion d'urticaire systémique :
– une biopsie cutanée (histologie standard et immunofluorescence cutanée directe) qui révèle souvent une vascularite ;
– une sérologie lupique (facteurs antinucléaires, voire anticorps anti-ADN) ;
– une recherche de facteur rhumatoïde (latex, Waaler-Rose) ;
– un dosage du complément sérique (CH50, C3, C4) ;
– une recherche de cryoglobuline et de cryofibrinogène.

Les étiologies des urticaires systémiques sont diverses.

• Le syndrome des vascularites urticariennes atteint surtout la femme après 40 ans. Il s'agit d'une urticaire de type systémique, sans autre lésion cutanée associée (absence de purpura, de nodules sous-cutanés), dont l'histologie est celle d'une vascularite leucocytoclasique dermique, et pour laquelle il n'existe aucun argument clinique, biologique ou immunologique en faveur d'une étiologie caractérisée.
• Le lupus systémique.
• Les autres maladies de système :
– maladie de Still ;
– beaucoup plus rarement, polyarthrite rhumatoïde, périartérite noueuse, dermatomyosite, etc.
• Les hémopathies (maladie de Vaquez surtout) et cancers.
• Les dysglobulinémies.
• L'hyperthyroïdie.

Urticaires infectieuses

Les infections sont beaucoup plus souvent responsables d'urticaire aiguë.

La responsabilité des foyers infectieux microbiens (ORL, stomatologiques, génito-urinaires, etc.) au cours des urticaires chroniques, est très controversée. Cependant, compte tenu de leur latence habituelle, leur recherche doit être orientée par les données cliniques.

Enfin, les hépatites virales chroniques peuvent s'accompagner d'urticaire.

Urticaires génétiques

Œdème angioneurotique héréditaire

Cette affection autosomique dominante, due à un déficit quantitatif ou qualitatif en inhibiteur de la C1 estérase, est caractérisée par des poussées d'angio-œdèmes récidivants exposant au risque de décès par œdème pharyngolaryngé. Une atteinte digestive lors des poussées est possible. Les facteurs déclenchants sont variables : traumatisme physique, stress, intervention chirurgicale, infection, médicaments, etc.

Sa survenue chez un adulte, en l'absence d'antécédent familial, doit toujours faire rechercher un déficit acquis en inhibiteur de la C1 estérase qui peut s'observer au cours :

– du lupus systémique ;
– des lymphomes ;
– de dysglobulinémies ;
– de certains cancers.

Syndrome de Muckle et Wells

Cette affection autosomique dominante rare est caractérisée par des poussées récidivantes associant fièvre, douleurs ostéo-articulaires et éruption urticarienne. Il existe de plus une surdité de perception progressive et une amylose rénale inconstante.

Urticaires alimentaires

Les aliments sont beaucoup plus souvent responsables d'urticaires aiguës. En cas d'urticaire chronique, les additifs alimentaires et les contaminants (haptènes) sont le plus souvent en cause.

L'interrogatoire alimentaire, voire les prick-tests, les RAST, les régimes d'éviction et de réintroduction (effectués sous surveillance hospitalière) permettent parfois de les incriminer.

Urticaires de contact

Elles sont beaucoup plus souvent aiguës. Lorsqu'un facteur de contact est suspecté comme étant responsable de la pérennisation d'une urticaire chronique, la réalisation d'*open patch tests* en milieu hospitalier s'impose.

Urticaire aux pneumallergènes

Assez rare, elle est suspectée sur la notion d'existence d'un terrain atopique et/ou de manifestations respiratoires associées et sur l'influence de facteurs saisonniers ou géographiques. Elle est confirmée

par la positivité des prick-tests aux pneumallergènes et le dosage des RAST.

Urticaires psychiques

Des facteurs psychiques peuvent intervenir, au moins comme facteurs aggravants, au cours des urticaires chroniques.

Urticaires idiopathiques

Bien que la liste des étiologies soit extrêmement longue, aucune cause n'est retrouvée dans 50 à 75 % des cas, faisant alors parler d'urticaires idiopathiques.

TRAITEMENT

URTICAIRE AIGUË

Il faut toujours supprimer le facteur déclenchant lorsqu'il est identifié.

Les antihistaminiques H1 représentent le traitement symptomatique essentiel.

Les antihistaminiques H1 classiques, dits de première génération (hydroxyzine, dexchlorphéniramine, etc.) sont habituellement efficaces.

Cependant, les antihistaminiques H1 récents, dits de deuxième génération (méquitazine, cétirizine, astémizole, loratadine, oxatomide) sont actuellement préférés, car plus efficaces, et dépourvus le plus souvent d'effet sédatif.

La durée du traitement doit être suffisamment prolongée (au moins 10 jours), en raison du risque de récidive précoce en cas d'arrêt prématuré. La monothérapie est habituellement suffisante, lorsque la posologie est correcte. Cependant, dans les formes sévères, ou en cas d'inefficacité, l'association de deux antihistaminiques H1 peut être nécessaire ou le doublement de la dose d'attaque est licite.

En cas de prurit insomniant, on choisira le soir un antihistaminique sédatif (hydroxyzine). On peut proposer par exemple, un comprimé à 10 mg de loratadine le matin et 25 à 50 mg d'hydroxyzine le soir.

En cas d'urticaire cholinergique, les antihistaminiques H1 anticholinergiques (hydroxyzine, méquitazine, etc.) sont plus efficaces.

Les autres traitements sont en règle générale inutiles :

– la corticothérapie générale n'est pas indiquée, sauf en cas d'œdème de Quincke avec localisation muqueuse associée ou, en cas d'urticaire géante, les 4 premiers jours. En aucun cas il ne s'agit d'un traitement de fond ;

– aucun traitement topique local n'est indispensable. Les antihistaminiques locaux sont contre-indiqués, car inefficaces et sensibilisants. Les préparations hydratantes, qui ont au moins le mérite de ne pas être dangereuses, peuvent éventuellement être prescrites.

ŒDÈME DE QUINCKE

Dans les formes bénignes, sans localisation muqueuse : l'hospitalisation et la corticothérapie générale ne sont pas toujours indispensables si le malade est coopérant et s'il répond bien aux antihistaminiques H1 administrés par voie parentérale puis par voie orale. Ce dernier doit être prévenu du risque de survenue de dyspnée, imposant son transfert médicalisé en urgence en milieu hospitalier.

Dans les formes avec localisation muqueuse : l'hospitalisation est toujours indispensable pour surveillance.

• La corticothérapie générale (par voie parentérale) est justifiée, à une posologie variable selon la réponse clinique (par exemple, 2 ampoules de dexaméthasone en intramusculaire, à renouveler). En cas d'amélioration, un relais par voie orale (prednisone, 0,5 mg/kg/j), avec décroissance progressive et arrêt sur 5 à 7 jours est utile.

• Les antihistaminiques H1 (en mono- ou bithérapie) représentent un bon traitement d'appoint, initialement par voie parentérale, puis par voie orale, pour une durée totale de 10 jours.

• En cas de dyspnée aiguë par œdème glottique, le traitement d'urgence repose avant tout sur l'adrénaline par voie parentérale (0,25 mg à 1 mg sous-cutané, ou mieux intramusculaire). En l'absence d'amélioration, le transfert en réanimation, voire la trachéotomie immédiate sont nécessaires.

• Un traitement adjuvant parentéral par corticoïdes et antihistaminiques H1 sera poursuivi pendant 7 à 10 jours.

Ce traitement est inefficace en cas d'œdème angioneurotique héréditaire par déficit en inhibiteur de la C1 estérase. Le traitement curatif des poussées repose alors sur l'hospitalisation en urgence et la perfusion, si possible de concentrés purifiés d'inhibiteurs de la C1 estérase ou à défaut, de plasma frais congelé. Le traitement préventif fait appel aux androgènes de synthèse au long cours, notamment au danazol.

URTICAIRE CHRONIQUE

Facteur déclenchant

Il faut supprimer le facteur déclenchant lorsqu'il est identifié.

Cependant, très souvent aucune cause n'est retrouvée et seul un traitement symptomatique bien conduit permet l'éradication de l'urticaire.

Facteur aggravant

Il faut supprimer les facteurs aggravants surajoutés (liste fournie au patient) (Tableau 22-III) :

– aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs ;

– aspirine, médicaments histamino-libérateurs ;

– alcool qui augmente la vasodilatation ;

– stress, anxiété (l'hypnose et la relaxothérapie ont pu entraîner chez certains patients une diminution importante du prurit) ;

– foyers infectieux chroniques dentaires ou sinusiens.

Antihistaminiques H1

Ils représentent la base du traitement.

Comme dans l'urticaire aiguë, les antihistaminiques H1 de deuxième génération sont utilisés préférentiellement. La loratadine, la cétirizine et l'oxatomide, la fexofénadine, la desloratadine sembleraient particulièrement intéressants.

Ils doivent être utilisés à une posologie suffisante pendant une durée prolongée (au moins 3 mois). Leur décroissance doit être progressive permettant leur arrêt en 6 mois à un an.

Si le traitement est inefficace, il convient :

– dans un premier temps, d'utiliser un autre antihistaminique H1, compte tenu de l'existence d'une grande susceptibilité individuelle d'une molécule à l'autre ;

– et surtout, d'associer deux ou trois antihistaminiques H1 (par exemple, loratadine 1 comprimé à 10 mg le matin, cétirizine 1 comprimé à 10 mg le soir).

Autres possibilités thérapeutiques en cas d'échec

Antihistaminiques H2. Ils sembleraient efficaces (par exemple cimétidine à une posologie quotidienne de 400 mg) au cours de certaines urticaires chroniques résistantes aux antihistaminiques H1, à condition qu'ils soient associés à ces derniers. En effet, leur utilisation en monothérapie expose au risque d'effet inverse.

Tableau 22-III **Facteurs aggravants à supprimer au cours des urticaires chroniques.**

Aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs

Aliments riches en histamine
– Boissons fermentées (vin, bière)
– Aliments fermentés (choucroute)
– Fromages fermentés
– Charcuterie et notamment saucisson sec
– Conserves, notamment de poisson (thon, anchois, hareng fumé, sardines), de petits pois
– Poissons surgelés
– Fruits de mer
– Certains légumes (tomates, épinards)

Aliments histamino-libérateurs
– Alcool
– Crustacés
– Blanc d'œuf
– Tomates
– Épices
– Fraises, bananes, ananas, fruits exotiques
– Cacahuètes, noix, noisettes
– Chocolat

Médicaments
– Acide salicylique et ses dérivés dont l'aspirine
– Amines (morphine et opiacés, codéine, protamine, amphétamines)
– Antibiotiques (polymyxine B ; colimycine, néomycine)
– Anesthésiques (turbocarine, halothane)
– Antihypertenseurs (réserpine, hydralazine)
– Inhibiteur de l'enzyme de conversion
– Divers (thiamine, quinine, scopolamine, pilocarpine, chymotrypsine, produits iodés utilisés en radiologie, ACTH)

Facteurs psychiques (stress, émotions)

Antidépresseurs tricycliques. La doxépine, utilisée à une posologie moyenne quotidienne de 30 mg, pourrait grâce à ses propriétés antihistaminiques anti-H1 et anti-H2 être efficace dans certaines urticaires chroniques, notamment lorsqu'il existe une composante psychique (anxiété, dépression) surajoutée, au prix d'effets secondaires sédatifs et atropiniques.

Un antileucotriène (montélukast) a pu donner dans certaines études un résultat alors que tous les anti-H1 avaient échoué.

Traitement particulier

Urticaires alimentaires. L'éviction de l'aliment responsable reste le meilleur traitement. Un régime sans colorant ou conservateur peut être utile. Dans tous les cas les régimes d'exclusion ne doivent pas être trop restrictifs. Enfin, le cromoglycate de sodium en ampoules buvables (une ampoule per os 20 minutes avant chacun des 3 repas) est parfois efficace, et permet d'élargir le régime d'exclusion.

Urticaire cholinergique. Il faut si possible éviter les efforts physiques trop importants, ou prévenir la survenue des poussées (lorsqu'ils sont inévitables) par la prise une heure avant l'effort d'antihistaminiques H1 anticholinergiques.

Urticaires de contact au froid ou à la chaleur. Les techniques d'accoutumance au froid ou au chaud, réalisées avec prudence sont parfois efficaces.

Urticaire retardée à la pression. Les antihistaminiques H1 sont inefficaces. Le traitement repose sur les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (aspirine, indométacine), voire en cas d'échec sur la corticothérapie générale (1/3 à 1/2 mg/kg/j).

Urticaire solaire. Si les antihistaminiques, les antipaludéens de synthèse et les inhibiteurs des prostaglandines sont parfois efficaces, le traitement actuellement le plus préconisé est l'induction prudente (risque de choc anaphylactique) d'une tolérance solaire par PUVAthérapie. La photoprotection externe est utile lorsque le spectre d'action siège exclusivement dans les UVB.

Urticaire aquagénique. Si les antihistaminiques H1 peuvent parfois avoir un effet préventif, notamment sur le prurit, l'adjonction de bicarbonate de soude à l'eau du bain (100 g par baignoire) ou l'application de corps gras avant les baignades sont des mesures adjuvantes souvent efficaces.

Syndrome des vascularites urticariennes. La corticothérapie générale (0,5 à 1 mg/kg/j) est souvent nécessaire, en dehors des formes modérées.

Chapitre 23

Choc anaphylactique

P. Le Bozec et B. Crickx

Le choc anaphylactique est une urgence qui met en jeu le pronostic vital. C'est un choc normovolémique, vasoplégique, allergique. Cet accident brutal est dû à la libération de médiateurs contenus dans les mastocytes et les polynucléaires basophiles. Le plus souvent, celle-ci est secondaire à la fixation d'antigènes sur des IgE membranaires spécifiques. Plus rarement, elle est liée à des médicaments ou à des facteurs physiques, sans intervention des IgE spécifiques. On parle alors de choc anaphylactoïde, dont le plus connu est celui dû aux produits de contraste iodés. L'adrénaline représente le traitement de base du choc anaphylactique. La prévention des récidives est essentielle.

TABLEAU CLINIQUE

Le choc anaphylactique survient presque toujours dans un contexte évocateur (piqûre d'hyménoptère, administration d'un médicament, injection d'un produit de contraste, ingestion d'un aliment, etc.). Le délai est le plus souvent très court entre l'apparition des symptômes et l'introduction de l'allergène dans l'organisme. Il varie de quelques minutes (après une injection intraveineuse) à, au maximum, 2 heures (après ingestion d'un médicament ou d'un aliment).

Brutalement, le patient ressent une sensation de malaise, avec palpitations, anxiété. À l'examen clinique, il existe un état de choc avec pression artérielle effondrée, tachycardie à plus de 120/min et pouls filant. Il s'agit d'un état de choc chaud, sans marbrures, avec des extrémités plutôt chaudes, un érythème diffus, voire une urticaire extensive et/ou un angio-œdème. Un prurit des extrémités a pu précéder le

tableau clinique. Un bronchospasme est parfois associé, ayant pour conséquence une dyspnée expiratoire, une cyanose et des sibilants diffus. On peut aussi observer un œdème laryngé, source de dyspnée inspiratoire aiguë. Parfois, surviennent des manifestations digestives à type de nausées, de douleurs épigastriques, voire de vomissements et de diarrhée. Devant ce tableau clinique, le diagnostic est évident. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire pour le confirmer. Ce n'est que secondairement, après la mise en place rapide du traitement, que seront effectués, en milieu hospitalier, des examens pour apprécier l'éventuel retentissement du choc (électrocardiogramme à la recherche d'une souffrance coronarienne, gaz du sang à la recherche d'une acidose et d'une hypercapnie, ionogramme sanguin, enzymes musculaires cardiaques, etc.).

TRAITEMENT

C'est une urgence.

Il doit être entrepris immédiatement par un médecin, sur place. Secondairement, le patient doit être transféré par une ambulance médicalisée (SAMU), vers un service de réanimation, qui assurera la poursuite du traitement et la surveillance (afin de prévenir les récidives à court terme), pendant 24 heures.

• Le traitement repose sur l'adrénaline, en sous-cutanée profonde ou IM (cuisse), à la posologie de 10 µg/ml soit 0,5 mg chez un adulte de 60 kg et à répéter dans les 10 minutes en l'absence de réponse favorable (dispositif auto injectable).

• D'autres mesures sont toujours indispensables :

– allonger le patient, jambes relevées,

– arrêt du facteur déclenchant (produit de contraste iodé, médicament en perfusion, etc.) et mise en place éventuelle d'un garrot en aval du site de piqûre par un hyménoptère ;

– libération des voies aériennes supérieures ;

– oxygénothérapie ;

– pose d'une voie veineuse périphérique de gros calibre avec remplissage vasculaire par des macromolécules (plasmion) ;

– administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone (200 mg en intraveineuse toutes les 4 heures), afin de prévenir les récidives.

Lors du transfert en milieu hospitalier, si le choc persiste (plus de 30 minutes après son début), l'adrénaline pourra être utilisée par voie intraveineuse à la seringue électrique (0,25 à 1 mg/h).

• En cas de bronchospasme, il faut recourir à des aérosols de bêta-2-stimulants (Ventoline®).

ÉVOLUTION SOUS TRAITEMENT

L'amélioration du choc anaphylactique est le plus souvent spectaculaire sous adrénaline, mais une surveillance en réanimation s'impose pendant 24 heures, car une récidive n'est pas rare (10 à 20 % des cas), surtout dans les 8 premières heures. Le choc anaphylactique est souvent d'autant plus grave qu'il s'est installé rapidement après l'introduction de l'allergène. Il est aussi volontiers plus sévère chez les patients sous bêtabloquants car ces médicaments rendent les traitements habituels, et notamment l'adrénaline, inefficaces (doses à augmenter : bolus 100 µg puis 1 mg)

À la sortie du patient, un relais sera effectué par une corticothérapie générale per os (moins de 7 jours), éventuellement associée à des antihistaminiques H1 (urticaire résiduelle).

Il est fondamental de prévenir les récidives par l'éviction définitive de l'allergène causal. Une carte sera remise au patient mentionnant le choc anaphylactique et la substance en cause, ainsi que la liste des produits pouvant entraîner une allergie croisée. En cas de choc anaphylactique dû au venin d'hyménoptère, une désensibilisation sera nécessaire. Dans certaines circonstances (venin d'hyménoptère, aliments), une trousse d'urgence devra être recommandée au patient, en raison du risque de réexposition accidentelle. Cette dernière contiendra de l'adrénaline auto-injectable (Anapen® 0,15 mg et 0,30 mg IM chez l'adulte ou le grand enfant) en kit, à conserver au réfrigérateur, à l'abri de la lumière, et à transporter par le patient lors de ses voyages.

Chapitre 24

Lichen plan

B. Crickx

Le lichen plan (LP) est une affection cutanée et/ou muqueuse, nettement définie au point de vue clinique et histologique. Affection relativement fréquente dans les deux sexes et dans toutes les races, son évolution est chronique ou récidivante mais ne présente qu'exceptionnellement un caractère de gravité en raison de la possibilité de dégénérescence néoplasique des localisations muqueuses buccales érosives.

Le LP s'intègre dans le cadre des dermatoses lichénoïdes définies par des lésions papuleuses et, en histologie, par un infiltrat de cellules mononucléées disposées en bande dans le derme superficiel avec des lésions de la couche inférieure de l'épiderme. Le LP est le plus souvent primitif ou idiopathique. Cependant, la notion de dermatoses lichénoïdes iatrogènes ou professionnelles (Tableau 24-I) et l'existence d'anomalies immunitaires associées sont des arguments pour un déclenchement par un processus toxique ou autotoxique.

Tableau 24-I **Dermatoses lichénoïdes.**

Lichen plan idiopathique
Éruptions lichénoïdes
• Lichens secondaires :
– lichens iatrogènes
– lichens au cours de la maladie chronique du greffon contre l'hôte
• Lichen nitidus

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de lichen plan doit être évoqué devant les signes qui suivent.

Éruption cutanée papuleuse et prurigineuse

Dans sa forme typique, la lésion élémentaire du LP est une papule de quelques millimètres, à contours polygonaux, à surface plane et brillante, de coloration rose, rouge, violine voire brune suivant le vieillissement ; certaines papules plus volumineuses peuvent se déprimer en leur centre tandis que d'autres, par confluence, réalisent des plaques recouvertes d'un enduit squameux fin et parcourues de fines stries grisâtres saillantes (réseau lichénien de Wickham) (Photo 24-1).

Les papules se juxtaposent volontiers le long des stries de grattage ou des zones traumatisées (phénomène de Koebner) en anneaux ou en bandes zoniformes.

Le prurit fait rarement défaut et peut être responsable de lésions de lichénification.

Les papules sont ubiquitaires mais certaines localisations électives du LP sont d'emblée évocatrices : face antérieure des poignets et des avant-bras, losange lombaire inférieur, atteinte muqueuse associée.



Photo 24-1 **Lichen plan.**

Après une phase d'attaque de plusieurs semaines, caractérisée par des poussées successives limitées ou disséminées, les éléments disparaissent, remplacés par des macules pigmentaires qui s'effacent à la longue. Mais des récidives peuvent survenir dans 20 % des cas.

Formes atypiques

Le diagnostic peut être plus difficile ou trompeur dans des formes atypiques dont les plus fréquentes sont listées ci-après.

• Lichen verruqueux ou corné (en placards) sur la face antérieure des jambes ou hypertrophique.

• Lichen érosif cutané principalement observé au niveau des orteils et qui s'associe à une lyse de l'ongle responsable de sa chute.

• Lichen vésiculo-bulleux où les bulles siègent soit sur les éléments papuleux lichéniens soit à distance en peau saine, le malade semblant alors atteint de deux maladies distinctes, l'une papuleuse, l'autre bulleuse. C'est dans cette variante que l'on utilise le terme de LP pemphigoïde : en effet les études histologiques et d'immunofluorescence montrent à la fois des aspects typiques de LP et des aspects de pemphigoïde bulleuse avec décollement sous-épidermique et un marquage linéaire de la jonction dermo-épidermique en IgG et C3. Il s'agirait en fait d'une éruption pemphigoïde-like, les antigènes reconnus par les anticorps circulants parfois mis en évidence étant proches de ceux de la pemphigoïde bulleuse.

• Au niveau du cuir chevelu, le LP peut prendre l'aspect de plaques pseudo-peladiques (*voir* Chapitre 17).

• Le début du LP peut être aigu, réalisant alors une éruption d'emblée diffuse, très prurigineuse, plus polymorphe et volontiers associée à d'importants signes généraux.

Atteinte muqueuse

Toute éruption suspecte d'être un LP doit faire rechercher alors une atteinte muqueuse. En effet cette atteinte est fréquente, et peut même être isolée, motif de la première consultation.

Le LP buccal (Photo 24-2) est le plus fréquent, en règle générale asymptomatique, siégeant sur la face interne des joues, notamment la face postérieure sous forme de ponctuations blanches isolées ou de réseaux et d'arborisations brillantes ; sur le dos de la langue sous forme de stries blanches, de plaques porcelainées ou d'arborisations ; sur le bord libre des lèvres où les fines arborisations brillantes peuvent être secondairement atrophiques. Mais il existe des formes érosives souvent chroniques et douloureuses : leur intérêt vient de ce qu'elles peuvent se compliquer de carcinome épidermoïde (fréquence estimée entre 1 et 10 %). Dans des formes exceptionnelles, ces lichens érosifs pluriorificiels peuvent constituer le syndrome oro-vulvo-vaginal : le lichen peut s'y compliquer de synéchies.

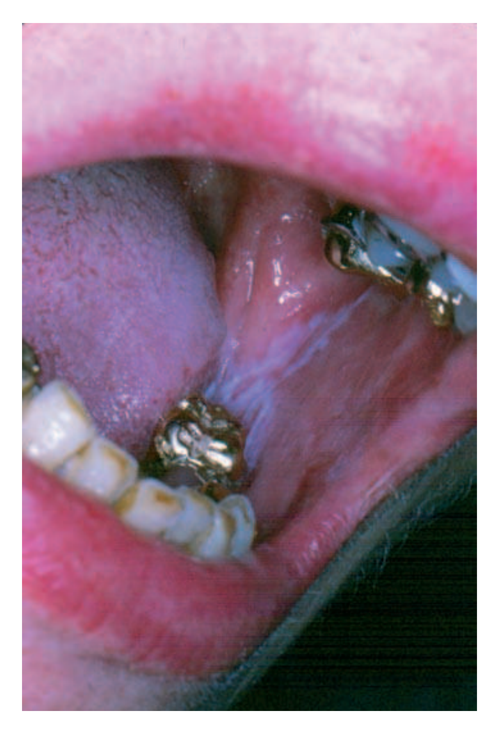


Photo 24-2 **Lichen plan buccal.**

Le LP peut être génital, caractérisé chez l'homme par la disposition de petites papules porcelainées sur le gland dont certaines entourent une dépression pigmentée donnant alors un aspect annulaire ; chez la femme les lésions sont à type de plaques blanchâtres rappelant celles de la muqueuse buccale. Le lichen plan anogénital doit être totalement différencié des états scléreux anogénitaux improprement appelés lichens scléro-atrophiques différents tant du point de vue clinique qu'histologique.

Confirmation du diagnostic

L'anatomopathologie n'est pas indispensable mais permet de confirmer le diagnostic clinique lorsqu'il est hésitant ou atypique.

En effet, l'image histologique du LP est des plus caractéristiques : la papule est dermo-épidermique avec :

– hyperkératose orthokératosique, hypergranulose et acanthose épidermique ;

– effritement de la basale découpée en arcades ou coupoles ;
– infiltrat cellulaire du derme superficiel avant tout composé de lymphocytes et qui est séparé de l'épiderme par des boules hyalines qui représentent des cellules épithéliales en dégénérescence. Cet infiltrat dermique est essentiellement constitué de lymphocytes de lignée T et de phénotype CD4 CD8. En immunofluorescence les corps ovoïdes sont retrouvés souvent groupés en amas au sommet des papilles dermiques prenant fortement la fluorescence, mais cet aspect n'est pas spécifique.

BILAN ÉTIOLOGIQUE

Le LP reste apparemment primitif dans la plupart des cas. Il est classique d'invoquer une origine neuropsychique lorsqu'un choc affectif ou une émotion ont pu déclencher l'éruption ou l'aggraver. Mais ce rôle du stress est inconstant et son mécanisme n'a pas reçu de démonstration. L'association lichen plan-hépatopathie, notamment hépatite virale C est évoquée depuis plusieurs années, sans qu'un mécanisme pathogénique ait été identifié. Si cette association lichen plan-hépatite virale C n'est pas fortuite, il est difficile d'affirmer qu'il faille proposer à tout malade atteint de lichen plan un dépistage systématique de l'hépatite C. Toutefois, devant un lichen plan particulièrement chronique, plus ou moins érosif et susceptible de justifier une corticothérapie générale, le dépistage de l'hépatite virale C paraît nécessaire.

Dermatoses lichénoïdes

Il existe en effet des dermatoses lichénoïdes définies par la coexistence d'éléments papuleux proches de l'éruption du LP. Ces dermatoses lichénoïdes correspondent à des lichens secondaires ou à des lichens nitidus.

Lichens secondaires

L'interrogatoire doit rechercher une prise médicamenteuse susceptible d'induire une telle réaction puisque l'exclusion du produit suffit habituellement à la guérison de la toxidermie lichénienne : il peut s'agir des sels d'or provoquant des éruptions souvent polymorphes à type de LP, mais aussi souvent plus psoriasiformes et folliculaires, volontiers accompagnées d'une atteinte unguéale et d'une stomatite érosive ; leur involution est lente après l'arrêt du traitement. D'autres médicaments ont été incriminés plus ou moins souvent : antituberculeux (INH), bêtabloquants, dérivés ayant en commun un radical soufré tel le Captopril®, le pyritinol et la D-pénicillamine, ou encore le lithium, les diurétiques thiazidiques, la Cinnarizine®, enfin plus récemment les inhibiteurs

de l'enzyme de conversion et les statines. Pour certaines substances comme les cyclines et la quinine, l'éruption lichénoïde peut siéger sur les zones du tégument exposées au soleil suggérant un mécanisme de photo-sensibilité.

La réaction lichénoïde de la maladie chronique du greffon contre l'hôte est observée chez le receveur au décours des greffes de moelle osseuse allogéniques et elle est due à l'activation des lymphocytes du donneur par des antigènes du receveur considérés comme étrangers d'où un conflit entre les cellules immunocompétentes actives et certaines cellules cibles du receveur, notamment les kératinocytes. C'est la réaction du greffon contre l'hôte chronique qui réalise des lésions lichéniennes et plus rarement sclérodermiformes, en règle générale 4 mois après la greffe. Elle peut faire suite à une réaction de rejet aigu ou apparaître de novo dans 30 % des cas.

Lichen nitidus

Il s'agit d'une dermatose lichénoïde à type d'éruption de très petites papules de deux à trois millimètres de diamètre, acuminées ou plates, brillantes ou couleur peau normale, à peine rosées. Peu ou pas prurigineux, ces éléments sont souvent groupés sur des régions électives (poignet, dos des mains, fourreau de la verge) ou plus disséminées. L'aspect histologique est très particulier : infiltrat tuberculoïde qui remplit et distend une papille dermique, soulevant et amincissant l'épiderme sus-jacent. La coexistence lichen nitidus-lichen plan fait considérer le lichen nitidus comme une forme clinique très atypique de LP.

Diagnostic différentiel

Si les éléments de la confrontation anatomoclinique en faveur du diagnostic de LP n'ont pas été réunis, il ne faut pas omettre certains diagnostics différentiels :

– syphilis secondaire surtout en cas d'atteinte génitale (faire sérologie syphilitique) ;

– verrues planes différentes par leur siège, leur absence de prurit, leur faible infiltration et leur couleur peau normale ;

– eczéma papulo-vésiculeux qui peut prendre un aspect violine sur peau noire ;

– psoriasis ;

– les problèmes diagnostiques les plus complexes sont en fait représentés par le lupus érythémateux surtout dans ses localisations sur le cuir chevelu ou sur la muqueuse buccale d'autant que l'infiltrat lymphocytaire lupique peut y réaliser un aspect lichénoïde.

TRAITEMENT

L'efficacité d'un traitement est difficile à apprécier dans cette affection chronique dont la bénignité ne justifie que des thérapeutiques non agressives. Le choix du traitement du LP se fait entre trois options.

Abstention thérapeutique

Celle-ci se justifie si le LP est purement cutané et localisé, peu prurigineux et que le malade accepte cette solution. La même attitude est recommandée pour les LP buccogénitaux non érosifs et asymptomatiques. Seul le prurit peut être traité symptomatiquement, s'il est modéré, par des antihistaminiques.

Traitements locaux

LP cutanés : les dermocorticoïdes en pommade peuvent être utilisés chaque fois que le prurit est très gênant (dermocorticoïdes de classe II) avec un traitement biquotidien d'attaque puis un sevrage.

LP buccal symptomatique : après suppression du tabac et de l'alcool, après mise en bon état et détartrage des dents, on peut faire utiliser les glossettes de bétamethasone à 0,1 mg (Buccobet®) qu'on laisse fondre au contact des lésions ou l'application d'un dermocorticoïde de classe très forte (Dermoval ®), et surtout des badigeonnages avec une solution de vitamine A acide à 0,10 % qui seront répétés 3 fois par jour. Des applications locales de ciclosporine ont donné des résultats à certains auteurs. Ces formes buccales érosives sont toutefois assez résistantes et dans tous les cas les LP buccaux, surtout atrophiques et érosifs, doivent être surveillés en raison du risque de dégénérescence carcinomateuse.

Traitements généraux

Ces traitements, dont aucun n'a fait l'objet d'une validation, sont purement suspensifs. Ils doivent être réservés aux lichens aigus, étendus, férocement prurigineux et aux lichens érosifs sévères.

• La corticothérapie générale est alors la plus efficace et le malade doit être prévenu de la fréquence des rechutes à l'arrêt du traitement, rechutes qui sont en fait souvent accessibles aux traitements locaux. Le schéma de la corticothérapie est le suivant : prednisone 1/2 mg/kg/j pendant 20 jours, 1/4 de mg/kg/j les 10 jours suivants et 1/8 de mg/kg/j les 10 derniers jours.

• En cas d'échec ou de contre-indication à la corticothérapie, les rétinoïdes (Soriatane®) à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/j ou la photothérapie

ont été proposés comme alternatifs jusqu'à l'affaissement complet des papules.

Le LP guérit habituellement, traité ou non traité, en un à deux ans. Les formes localisées de LP se généralisent une fois sur trois environ : on doit en avertir le malade sinon celui-ci aura facilement tendance à attribuer l'extension de cette dermatose au traitement initialement choisi. Les formes érosives buccales n'ont un bon pronostic que si elles sont très régulièrement suivies et quotidiennement traitées.

Chapitre 25

Dermatoses bulleuses auto-immunes

C. Picard-Dahan

Il s'agit de maladies bulleuses acquises pour lesquelles la formation de bulles est due à la fixation d'auto-anticorps. La bulle peut être intra-épidermique secondaire à un phénomène d'acantholyse (rupture de la cohésion interkératinocytaire) ce qui est le cas des pemphigus, ou sous-épidermique et on peut être en présence d'une pemphigoïde bulleuse, d'une pemphigoïde cicatricielle, d'une pemphigoïde de la grossesse, d'une dermatite herpétiforme, d'une dermatose à dépôts d'IgA linéaires ou d'une épidermolyse bulleuse acquise.

PEMPHIGUS AUTO-IMMUNS

Les pemphigus sont auto-immuns. Nous citerons cependant deux dermatoses acantholytiques (pour les exclure de ce chapitre) qui ne sont pas auto-immunes :

– la maladie de Hailey-Hailey (appelée autrefois pemphigus bénin familial) ;

– la dermatose acantholytique transitoire (maladie de Grover).

Ces deux dermatoses comportent une acantholyse histologique qui n'est pas induite par une réaction immunitaire.

On distingue deux formes de pemphigus auto-immuns selon le siège préférentiel du clivage intra-épidermique :

– les pemphigus « profonds » (pemphigus vulgaire et pemphigus végétant) dans lesquels le clivage se situe au niveau de la couche supra basale de l'épiderme ;

– les pemphigus « superficiels » (pemphigus érythémateux et pemphigus foliacé) dans lesquels la séparation est localisée plus haut dans l'épiderme, sous la couche granuleuse ou sous la couche cornée.

Ces différences dans la topographie lésionnelle expliquent les aspects cliniques distincts ; elles sont dues à l'intervention d'auto-anticorps de spécificité différente.

Les IgG se fixent sur l'antigène du pemphigus au niveau kératinocytaire, entraînant l'action de kinases qui vont favoriser la dissociation de la substance intercellulaire et la perte d'adhérence des desmosomes. Il se produit une rétraction des tonofilaments cytoplasmiques qui entraîne l'acantholyse. L'antigène épidermique appartient aux protéines des desmosomes.

PEMPHIGUS VULGAIRE

Il s'agit d'une maladie cutanéo-muqueuse sévère, atteignant surtout le sujet de la cinquantaine. C'est la forme clinique de pemphigus la plus fréquente.

Aspect clinique

Il débute le plus souvent par des bulles qui laissent rapidement place à des érosions buccales, traînantes et douloureuses, de la face interne des joues, du palais, des collets dentaires. Leur surface est rouge vif, bordée d'une collerette épithéliale. Il peut s'agir également de lésions des muqueuses génitale, conjonctivale ou de lésions cutanées du cuir chevelu, de l'ombilic, de la région axillaire, voire de la sertissure d'un ou de plusieurs ongles.

Survient ensuite une éruption bulleuse généralisée, plusieurs semaines ou plusieurs mois, après le début localisé.

Les bulles claires reposent sur une peau saine, non érythémateuse ; elles se rompent pour laisser des érosions bordées d'un lambeau d'épiderme décollé. Il existe un signe de Nikolsky. Cette éruption peu prurigineuse se distribue sur tout le tégument. Il peut exister des lésions des muqueuses œsophagienne, génitale ou anorectale.

Examens complémentaires

L'examen cytologique oriente le diagnostic en révélant les cellules acantholytiques.

L'histologie montre un clivage intra-épidermique supra basal avec des cellules acantholytiques.

L'immunofluorescence directe en peau péribulleuse montre des dépôts d'IgG et/ou de C3 « en mailles de filet », au niveau des membranes cytoplasmiques des kératinocytes.

L'immunofluorescence indirecte révèle des anticorps circulants IgG dirigés contre les membranes des kératinocytes (nommés « antisubstance intercellulaire ») dont le taux varie parallèlement à l'évolution de l'affection.

Un ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) révèle l'antigène épidermique du pemphigus vulgaire : la desmogléine 3, glycoprotéine de 130 kD (protéine du desmosone). Cet ELISA est spécifique et le taux des anticorps semble pouvoir être corrélé avec l'évolutivité de la maladie sous traitement. L'immunoblot peut être nécessaire pour révéler les anticorps desmogléines 3, en cas de forme atypique.

Terrain

Dans 80 % des cas, le pemphigus survient au cours de la 4e et 5e décennie de vie.

Il existe une augmentation de fréquence de certains groupes HLA dans certaines populations ethniques.

Le pemphigus vulgaire peut être associé à des maladies auto-immunes : en particulier, l'association pemphigus vulgaire-thymome et/ou myasthénie.

Traitement

Le pemphigus est une maladie grave qui entraînait 40 à 90 % de décès avant la corticothérapie.

Le traitement d'attaque dépend de l'activité de la maladie. Dans les formes très actives et étendues, on propose une corticothérapie générale (prednisone) à 1 mg/kg/j, éventuellement associée à l'azathioprine : 100 à 150 mg par jour. Dans les formes graves : pour passer un cap difficile, on peut avoir recours aux immunoglobulines, au mycophénolate mofétil, aux bolus de cyclophosphamide, mais on ne fait plus appel à la ciclosporine. Le traitement est prolongé au moins deux années et l'interruption thérapeutique est décidée lorsque l'immunofluorescence directe est négative à deux reprises à trois mois d'intervalle. Lorsque les lésions sont peu évolutives, la corticothérapie générale peut être administrée initialement à 0,5 mg/kg/j associée à un immunosuppresseur. On peut utiliser des corticoïdes topiques dans les formes très localisées.

Le rituximab est une voie d'avenir pour les pemphigus cortico-résistants ou cortico-dépendants.

PEMPHIGUS VÉGÉTANT

Il s'agit d'une variante de pemphigus caractérisée par l'évolution des érosions post-bulleuses vers des placards hypertrophiques humides qui siègent le plus souvent dans les plis.

La muqueuse buccale peut être atteinte avec les mêmes lésions végétantes.

Le diagnostic repose sur l'histologie et l'immunofluorescence directe et indirecte, identiques à celles du pemphigus vulgaire.

Le traitement est celui du pemphigus vulgaire.

PEMPHIGUS ÉRYTHÉMATEUX (PEMPHIGUS SÉBORRHÉIQUE) (PHOTO 25-1)

Aspect clinique

Il se manifeste par des plaques érythémato-squameuses, croûteuses et parfois prurigineuses des zones séborrhéiques de la tête et du tronc. Ces lésions représentent l'évolution de bulles superficielles et éphémères. Les muqueuses sont habituellement respectées.



Photo 25-1 **Pemphigus érythémateux.**

Diagnostic

L'histologie montre un clivage situé haut dans l'épiderme, au niveau de la couche granuleuse, avec formation d'une bulle sous-cornée. L'acantholyse est constante mais discrète.

L'immunofluorescence objective des dépôts d'IgG en mailles de filet, qui épargnent souvent les couches profondes de l'épiderme. Le sérum contient des anticorps IgG qui réagissent avec les couches superficielles de l'épiderme. Les auto-anticorps IgG reconnaissent une protéine de 160 kD, la desmogléine 1. Cette protéine est un composant transmembranaire des desmosomes, distinct de l'antigène cible du pemphigus vulgaire.

Le pemphigus érythémateux peut être associé comme le pemphigus vulgaire à un thymome et/ou une myasthénie.

Il est moins grave que le pemphigus vulgaire. Un ELISA permet de doser les anticorps anti-desmogléines 1. Ces anticorps peuvent aussi être révélés par immunoblot (réalisé en cas de tableau discordant).

Il est rare que les lésions s'étendent à tout le tégument. Plus souvent, elles restent localisées et répondent aux corticoïdes topiques. Les formes résistantes justifient une corticothérapie par voie générale.

PEMPHIGUS FOLIACÉ

C'est une forme exceptionnelle en Europe de pemphigus superficiel disséminé. Les bulles initiales flasques font rapidement place à des plaques érythémateuses, suintantes, squamo-croûteuses, qui confluent pour réaliser un tableau d'érythrodermie exfoliative suintante. Les muqueuses sont respectées. Le signe de Nikolsky est très net. L'histologie et l'immunopathologie sont identiques à celles du pemphigus érythémateux.

Le pemphigus foliacé brésilien (*fogo selvagem*) est une maladie fréquente dans le sud du Brésil. Il atteint les enfants et les adultes avec une égale fréquence. Les aspects clinique, histologique et immuno-pathologique sont identiques à ceux du pemphigus foliacé. Les causes de la nature endémique de la maladie ne sont pas connues.

Les anticorps des sujets atteints de pemphigus foliacé réagissent également avec la desmogléine 1.

Le traitement du pemphigus foliacé est identique à celui des formes graves de pemphigus vulgaire.

FORMES CLINIQUES PARTICULIÈRES DE PEMPHIGUS

Pemphigus herpétiforme

Il s'agit d'une variété de pemphigus qui se présente cliniquement comme une dermatite herpétiforme et dont l'histologie révèle un aspect soit de pemphigus superficiel, soit de spongiose à éosinophiles. L'immunofluorescence directe montre un aspect de pemphigus vulgaire ou érythémateux.

Pemphigus induit par des médicaments

Les premiers pemphigus iatrogènes ont été décrits avec la D-pénicillamine prescrite pour la maladie de Wilson ou la polyarthrite rhumatoïde.

De nombreuses observations ont été ensuite rapportées avec des médicaments de structure voisine (pyritinol, captopril, thiopronine, pénicilline, ampicilline) ou non (rifampicine, phénylbutazone, bêtabloquants, piroxicam, indapamide).

Le pemphigus induit disparaît spontanément après l'arrêt du médicament en quelques semaines dans un tiers des cas, ou nécessite un traitement par corticoïdes associés ou non à des immuno-suppresseurs.

Pemphigus paranéoplasique

Il s'agit d'une maladie cutanéo-muqueuse auto-immune, caractérisée par des auto-anticorps dirigés contre un complexe d'antigènes épidermiques particuliers et associée à différents types de tumeurs.

Aspect clinique

Les lésions cutanéo-muqueuses associent schématiquement des signes de pemphigus, d'érythème polymorphe et de pemphigoïde bulleuse. On constate des érosions buccales dysphagiantes, des lésions érosives labiales (en particulier sur le versant externe des lèvres), une conjonctivite pseudo-membraneuse et fréquemment des érosions génitales. Les lésions cutanées sont des lésions bulleuses en cocarde, un érythème confluant avec signe de Nikolsky, des lésions urticariennes surmontées de grosses bulles tendues.

Diagnostic

L'histologie retrouve une acantholyse suprabasale avec signes de souffrance kératinocytaire et un infiltrat dermique de polynucléaires éosinophiles et de lymphocytes. L'immunofluorescence directe met en évidence une fluorescence intercellulaire IgG et C3. Il existe

aussi des dépôts discontinus d'IgG et de C3 le long de la membrane basale.

En immunofluorescence indirecte, il existe des anticorps de type intercellulaire souvent associés à des anticorps antimembrane basale. L'examen du sérum sur vessie de rat paraît le plus spécifique.

En microscopie électronique, il existe des dépôts d'IgG et de C3 sur les desmosomes et au niveau des hémidesmosomes. Les auto-anticorps sont dirigés contre un complexe de protéines : desmoplakine I et II, envoplakine, périplakine, l'antigène 230 de la pemphigoïde bulleuse, la plectine, les desmogléines 3 et 1…

Le pemphigus paranéoplasique est associé à des proliférations lymphoïdes (lymphomes…) et plus rarement à des adénocarcinomes, des sarcomes.

L'évolution de cette maladie est grave avec un mauvais pronostic du fait de la sévérité des lésions muqueuses et du cancer associé.

Pemphigus à IgA (dermatose neutrophilique à IgA intra-épidermiques)

Il s'agit d'une entité rare et d'individualisation controversée. Il existe à l'immunofluorescence directe des dépôts d'IgA « en mailles de filet » ou sous-cornés. Certains la considèrent comme une variété de pemphigus, d'autres comme une dermatose neutrophilique.

MALADIES BULLEUSES AUTO-IMMUNES ACQUISES DE LA JONCTION DERMO-ÉPIDERMIQUE

PEMPHIGOÏDE BULLEUSE (PHOTO 25-2)

Aspect clinique

C'est une dermatose bulleuse fréquente, qui atteint surtout l'adulte de plus de 70 ans, sans prédominance de sexe ou de race.

Les signes de début sont souvent trompeurs :

– prurit généralisé ;

– érythème ou urticaire d'allure banale ;

– placard eczématiforme papuleux, localisé puis généralisé.

Les éruptions classiques comportent :

– un prurit généralisé ;

– des lésions érythémateuses et/ou urticariennes, polycycliques, surmontées de bulles tendues à liquide clair, de taille variable, retrouvées aussi en peau non érythémateuse. Les lésions sont symétriques prédominant au tronc et aux plis de flexion. Les bulles font place à des érosions et des croûtes qui laisseront des taches pigmentées et parfois des grains de milium. L'atteinte muqueuse est rarement initiale, inconstante et prédomine au niveau de la cavité buccale.

Évolution

La mortalité est élevée chez le sujet âgé (entre 12 et 50 %). Le mauvais pronostic est surtout lié aux effets secondaires de la corticothérapie générale, fréquents et graves chez ces sujets âgés. Le remplacement des corticoïdes per os par la corticothérapie locale a amélioré le pronostic. Sous traitement, la guérison est possible après arrêt du traitement avec un recul de 2 à 6 ans.

Les associations avec d'autres pathologies dysimmunitaires sont rares (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux…)

Diagnostic

Biologiquement, il existe une fois sur deux une hyperéosinophilie pouvant dépasser 2 000/mm^3.



Photo 25-2 **Pemphigoïde bulleuse.**

L'histologie montre une bulle sous-épidermique, à contenu fibrineux et cellulaire (polynucléaires éosinophiles). Le plancher dermique est le siège d'un infiltrat soit peu important lymphocytaire, soit dense à polynucléaires éosinophiles et neutrophiles. L'étude ultrastructurale situe le clivage au niveau de la lamina lucida.

Étude immunopathologique

L'immunofluorescence directe fournit un critère diagnostique fondamental, en mettant en évidence un dépôt linéaire d'IgG et de C3 dans la zone de la membrane basale. Ces anticorps sont retrouvés dans le sérum des malades par immunofluorescence indirecte (dans 75 % des cas). Leur taux n'est pas corrélé à l'étendue de la maladie, ils n'ont pas de signification pronostique.

L'immuno-électromicroscopie peut être nécessaire dans certains cas atypiques ; elle situe le dépôt d'IgG et de C3 dans la lamina lucida, siège du décollement. La technique d'immunofluorescence sur épiderme séparé peut en pratique remplacer l'immuno-électromicroscopie : les anticorps se fixent sur le toit de la zone de clivage. L'immunotransfert (Western Blot) montre que les anticorps réagissent avec des constituants de l'hémidesmosome : un antigène intercellulaire majeur de 230 kD (BP 230) et/ou un antigène de 180-165 kD (BP 180) transmembranaire. Les anticorps anti-BP 230 et anti-BP 180 peuvent être mis en évidence et dosés par ELISA.

Diagnostic différentiel

Il se pose dans les formes débutantes et les formes atypiques lorsqu'un examen histologique isolé offre un élément de dépistage insuffisant.

Pathogénie

Plusieurs études démontrent le rôle pathogène des auto-anticorps. Les auto-anticorps se fixent sur les hémidesmosomes des kératinocytes, le complément est activé, les anaphylatoxines C3a et C5a sont générées, des polynucléaires sont attirés et libèrent des enzymes responsables de la destruction de la jonction dermo-épidermique. Des mastocytes sont également présents et libèrent à leur tour des médiateurs de l'inflammation.

Traitement

Localement, on utilise des bains antiseptiques et une dermocorticothérapie de classe I appliquée de façon quotidienne (clobétasol 2 à 4 tubes de 10 g par jour) jusqu'à cicatrisation des lésions puis diminuée

progressivement (sur environ 6 mois). Dans des formes étendues, il ne faudra pas initialement oublier de compenser les pertes hydriques et protéiques. En cas de résistance initiale ou secondaire à la corticothérapie locale, une corticothérapie générale sera prescrite (prednisone 1 mg/kg/j). Le traitement sera diminué progressivement après la phase d'attaque. Si ce traitement se révèle insuffisant, on y adjoindra un immunosuppresseur (azathioprine 2 à 3 mg/kg/j, méthotrexate : 10 mg par semaine, mycophénolate mofétil), voire des immunoglobulines.

PEMPHIGOÏDE CICATRICIELLE

La pemphigoïde cicatricielle est une dermatose bulleuse auto-immune rare, proche de la pemphigoïde bulleuse par ses aspects anatomo-immunopathologiques mais différente par ses présentations cliniques et évolutives.

Aspect clinique

Le sujet âgé de sexe féminin est préférentiellement atteint. Les lésions ont un siège muqueux et/ou cutané péri-orificiel prédominant. Après une phase bulleuse chronique, les lésions évoluent vers des cicatrices rétractiles invalidantes.

L'atteinte muqueuse. L'atteinte buccale est la plus fréquente (9 fois sur 10). Il s'agit le plus souvent d'érosions post-bulleuses douloureuses chroniques. Elle peut prendre un aspect de gingivite desquamative. L'atteinte oculaire, qui est la plus grave, se traduit par des érosions conjonctivales, d'abord unilatérales puis bilatérales d'évolution chronique. Elles évoluent vers des synéchies conjonctivo-palpébrales et le risque de cécité uni- ou bilatérale est majeur. Les atteintes pharyngo-laryngées ou œsophagiennes sont plus rares. L'atteinte génitale est aussi caractérisée par des érosions douloureuses du gland ou des grandes lèvres, et par une évolution cicatricielle rétractile.

L'atteinte cutanée (25 % des cas) est le plus souvent régionale avec une évolution cicatricielle : en zone péri-orificielle, au niveau du cuir chevelu et du cou. Une atteinte bulleuse généralisée peut être observée.

Diagnostic

L'anatomopathologie montre un décollement sous-épidermique avec un infiltrat polymorphe dense dermique où prédominent souvent des polynucléaires neutrophiles. L'immunofluorescence directe révèle des dépôts linéaires d'IgG, d'IgA et/ou de C3 le long de la membrane basale. Des anticorps sériques antimembrane basale IgG sont retrouvés

dans 20 à 80 % des cas. Les anticorps circulants reconnaissent l'Ag PB 180 ou la lamina 5, rarement la chaîne β4 de l'intégrine α6 β4. Les anticorps anti-BP 180 peuvent être mis en évidence par immunofluorescence indirecte, ELISA ou immunotransfert. En immunomicroscopie électronique directe, les dépôts immuns se situent dans la partie basse de la lamina lucida et sur la lamina densa. Elle est souvent nécessaire au diagnostic de certitude.

Diagnostic différentiel

Il se pose avec le pemphigus vulgaire, le lichen plan érosif, l'érythème polymorphe, le lichen scléreux atrophique. L'immunopathologie permet le diagnostic. La distinction avec l'épidermolyse bulleuse acquise peut être difficile et nécessiter une immuno-électromicroscopie et un immunotransfert.

Traitement

Les sulfones (Disulone®) sont utilisées en première intention. En cas d'échec ou d'inefficacité, on pourra proposer la sulfasalazine. Les poussées inflammatoires et les atteintes sévères pourront justifier l'adjonction d'immunosuppresseurs (cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, azathioprine), d'immunoglobulines intraveineuses, de rituximab, d'une corticothérapie locale et/ou générale.

PEMPHIGOÏDE DE LA GROSSESSE

Il s'agit d'une pemphigoïde bulleuse de la femme enceinte. La maladie survient souvent lors de la première grossesse, mais parfois lors d'une gestation ultérieure.

Aspect clinique

Les lésions apparaissent lors du troisième trimestre gravidique, plus rarement après l'accouchement. Le premier signe clinique longtemps isolé est un prurit intense. Le tableau se complète progressivement avec des éléments érythémateux ou urticariens de siège symétrique ayant un début péri-ombilical. Sur ces éléments se greffent des bulles tendues.

L'évolution est spontanément régressive après l'accouchement en un mois environ. Il ne semble pas que la maladie augmente le risque de mortalité fœtale. La morbidité observée semble liée à des enfants de faible poids de naissance. Des récidives lors de grossesses ultérieures sont la règle et surviennent de plus en plus précocement (2e, voire 1er trimestre de la grossesse). Les poussées peuvent aussi survenir lors des règles et de la prise d'œstroprogestatifs. Le nouveau-né peut présenter des lésions plus ou moins caractéristiques et transitoires.

Diagnostic

• En histologie, la bulle est identique à celle de la pemphigoïde bulleuse.

• L'immunofluorescence directe montre un dépôt linéaire de C3, parfois d'IgG au niveau de la zone de la membrane basale.

• L'immunofluorescence indirecte montre des IgG sériques anti-membrane basale, souvent uniquement détectables par fixation du complément (*herpès gestationis factor*).

• L'immunotransfert montre que ces anticorps réagissent avec un antigène de 180 kD. Il n'est pas réalisé en routine. C'est l'ELISA qui est la technique la plus simple pour mettre en évidence des anticorps anti-BP 180.

• L'immuno-électromicroscopie montre que les dépôts immuns se font dans la lamina lucida.

Diagnostic différentiel

On discute les prurits et les prurigos de la femme enceinte.

Pathogénie

Les auto-anticorps sont des IgG qui ont pour cible l'Ag PB 180, présent dans le placenta à la jonction amnios-trophoblaste. Cet antigène ne s'exprime qu'après le premier trimestre. La perte anormale de tolérance vis-à-vis de cet antigène serait favorisée par une expression anormale des antigènes HLA de classe II. L'association de la pemphigoïde gravidique à une môle hydatiforme ou à un choriocarcinome a été décrite.

Traitement

En première intention, les dermocorticoïdes sont utilisés. En cas d'inefficacité, on proposera une corticothérapie générale (0,5 mg à 1 mg/kg/j) en recherchant la dose la plus faible contrôlant les lésions pour éviter les effets secondaires.

DERMATITE HERPÉTIFORME

Clinique

C'est une dermatose peu fréquente en France qui survient entre 20 et 50 ans, mais peut débuter dans l'enfance. Elle est deux fois plus fréquente chez les hommes. Un prurit ou des sensations de brûlures inaugurent la maladie, puis apparaissent des lésions érythémateuses ou papuleuses urticariennes surmontées de vésiculo-bulles. Le groupement

des lésions en médaillon, en anneau, ainsi que la symétrie des lésions sont très évocateurs. Les faces d'extension des membres, les régions fessières sont préférentiellement atteintes.

L'atteinte muqueuse buccale est rare, responsable d'une stomatite. Les signes cliniques de malabsorption digestive sont rares.

Diagnostic

• *L'examen histologique* d'une lésion récente met en évidence un petit décollement au sommet d'une papille dermique qui est remplie d'un infiltrat dense de polynucléaires neutrophiles et d'un nombre variable d'éosinophiles (micro-abcès).

• *L'immunofluorescence directe* met en évidence des dépôts granuleux d'IgA et de C3 au sommet des papilles dermiques.

• *Les dépôts d'IgA* sont parfois linéaires dans la zone de la membrane basale posant le problème du diagnostic avec la dermatose à IgA linéaires.

• Il n'y a pas d'anticorps sériques anti-membrane basale.

Il existe des anticorps circulants IgA antitransglutaminase tissulaire (ELISA) (les anticorps antitransglutaminases épidermiques ne sont pas dosables en routine) et IgA anti-endomysium (immunofluorescence indirecte).

• *L'immuno-électromicroscopie* met en évidence des dépôts d'IgA sous et à distance de la lamina lucida, sans lien apparent avec les fibrilles d'ancrage.

Associations

Une entéropathie au gluten est constamment associée à la dermatite herpétiforme. Stéatorrhée, anémie, anomalie du test au D-xylose peuvent être absents, mais la biopsie intestinale montre une atrophie villositaire à divers degrés, parfois accentuée par un régime riche en gluten. Maladie cœliaque et dermatite herpétiforme sont probablement deux expressions différentes d'une sensibilité au gluten. Au niveau de la peau, on ne retrouve que des IgA_1, alors qu'au niveau du tube digestif, on retrouve des IgA_1 et IgG_2. Des anticorps circulants anti-endomysium sont retrouvés dans 80 à 100 % des cas, traduisant le fait que l'antigène cible des anticorps anti-endomysium correspond à la transglutaminase tissulaire. Quant aux anticorps antigliadine, ils sont peu spécifiques. Ils seraient un reflet de l'entéropathie au gluten. Il n'est pas nécessaire de prouver l'entéropathie au gluten par une biopsie intestinale pour traiter la dermatite herpétiforme. Il existe une fréquence élevée de l'HLA B8 et DR W3 et la dermatite herpétiforme peut être associée à d'autres maladies dysimmunitaires,

telles que des maladies thyroïdiennes, le lupus érythémateux, des néphropathies avec ou sans dépôts d'IgA.

Évolution

Elle est chronique. En l'absence de traitement, elle se fait par poussées, parfois déclenchées par la prise d'iode, d'une charge en gluten.

Il existe un risque de survenue de lymphome à point de départ intestinal.

Diagnostic différentiel

La dermatite herpétiforme doit être distinguée des prurigos, d'une scabiose, des lésions de grattage. Devant un tableau de dermite eczématiforme et devant des bulles, on discute les autres maladies bulleuses auto-immunes.

Pathogénie

Elle est hypothétique. Le rôle du gluten et de sa fraction gliadine qui pourrait se fixer dans le derme est probablement important.

Traitement

- *La dapsone* (Disulone®) représente le traitement de choix : 100 mg/jour en dose d'attaque. La dose est ensuite diminuée progressivement jusqu'à trouver la plus petite dose efficace en entretien un jour sur deux.
- *Le régime sans gluten* permet la correction des troubles intestinaux s'ils existent et le contrôle des signes cutanés avec une dose moindre de dapsone. Le régime est très astreignant et cher.
- *La sulfasalazine* est à envisager en cas de contre-indication à la dapsone, mais serait moins efficace.

DERMATOSE À DÉPÔTS D'IgA LINÉAIRES

Il s'agit d'une dermatose bulleuse chronique caractérisée par des dépôts linéaires d'IgA en immunofluorescence directe.

Chez l'enfant

Il s'agit de la plus fréquente des maladies bulleuses sous-épidermiques de l'enfance. Le début se fait vers l'âge de 5 ans. Des bulles, souvent de grande taille prenant parfois une disposition en rosette, sont associées à des vésicules à groupement herpétiforme en peau normale

ou érythémateuse. Les sièges préférentiels sont la partie inférieure du tronc, les fesses, le périnée, les cuisses, plus rarement la région périorale, le cuir chevelu, et le dos des pieds. L'évolution est spontanément favorable en 2 à 3 ans, parfois en quelques semaines seulement.

• *L'anatomopathologie* montre une bulle sous-épidermique remplie de polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles.

• *L'immunofluorescence* directe montre des dépôts linéaires d'IgA (avec parfois C3 et IgG) dans la zone de la membrane basale en peau saine et pathologique. L'étude ultrastructurale révèle que ces dépôts se situent sur la lamina lucida et sous la lamina densa.

Chez l'adulte

• *Le tableau clinique* est identique à celui de l'enfant, avec une atteinte faciale plus caractéristique et une atteinte de la muqueuse buccale qui n'est pas rare.

• *L'anatomopathologie* est mixte, de type pemphigoïde-dermatite herpétiforme.

• *Les dépôts linéaires* d'IgA sont constants, prédominant à la jonction dermo-épidermique.

• *En immunofluorescence indirecte,* des anticorps circulants anti-membrane basale de classe IgA sont mis en évidence dans 15 à 20 % des cas.

• *En immunotransfert,* les anticorps reconnaissent un antigène de 97 kD ou 120 kD, fragment protéolytique de la BP 180. Une association maligne est à rechercher (hémopathie lymphoplasmocytaire). Des cas d'induction médicamenteuse ont été rapportés (vancomycine).

Traitement

Il repose sur la dapsone (50 à 100 mg/j). En cas d'inefficacité, on peut proposer la sulfasalazine (20 à 50 mg/kg/j). En cas d'échec, une corticothérapie générale sera proposée (0,25 à 0,5 mg/kg/j).

ÉPIDERMOLYSE BULLEUSE ACQUISE

L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) est une dermatose bulleuse sous-épidermique auto-immune dont deux formes cliniques sont maintenant reconnues.

• Une *forme classique* rare dont le tableau clinique ressemble à celui d'une épidermolyse bulleuse dystrophique héréditaire. La maladie débute à l'âge adulte. Les bulles sont en peau saine, flasques ou tendues, provoquées par un traumatisme minime, prédominant sur les

zones de frottement. Elle laisse des cicatrices atrophiques avec formation de grains de milium. Une atteinte muqueuse (avec risque d'évolution cicatricielle sévère) et des phanères est fréquente. L'évolution est chronique.

• Une *forme inflammatoire* touchant des sujets plus âgés (60 ans) avec des bulles sur peau érythémateuse, des placards urticariens, des lésions diffuses qui ne sont pas limitées aux zones de frottement (pouvant simuler une pemphigoïde bulleuse).

Des maladies associées ont été rapportées dans 10 à 50 % des cas, essentiellement maladie de Crohn, rectocolite hémorragique et diabète sucré.

Diagnostic

• *L'histologie* montre une bulle sous-épidermique sans infiltrat inflammatoire dans la forme chronique, et avec un infiltrat modéré où prédominent des polynucléaires neutrophiles dans la forme inflammatoire.

• *L'immunofluorescence directe* révèle la présence d'un dépôt linéaire d'IgG parfois de C3, d'IgM et d'IgA sur la jonction dermo-épidermique.

• *L'immunofluorescence directe* sur peau séparée par le NaCl montre des dépôts d'IgG et/ou de C3 sur le plancher du décollement.

• *L'immunofluorescence indirecte* montre des anticorps circulants anti-membrane basale dans 25 % des formes classiques et 50 % des formes inflammatoires.

• *L'immunomicroscopie électronique* directe montre des dépôts d'IgG – ± C3 et IgA fixés in vivo sous la lamina densa ± et sur la lamina densa.

• *L'immunoblot* montre, dans 60 % des cas, des anticorps dirigés contre une bande de 290 kda ± 145 kda correspondant au collagène VII.

Au total, le diagnostic d'EBA est suspecté cliniquement, et peut être confirmé lors de la réalisation d'une immunofluorescence avec la technique d'épiderme séparé ou lors de la réalisation d'un immunotransfert, voire d'une immunomicroscopie électronique, laquelle est plus difficile à réaliser en pratique.

Traitement

Dans les formes peu sévères localisées : une corticothérapie locale peut être tentée.

Dans les formes plus diffuses ou avec atteinte muqueuse, on propose la dapsone ou la colchicine, voire la sulfasalazine (si intolérance ou contre-indication à la dapsone).

En cas d'épidermolyse bulleuse acquise sévère ou cutanée diffuse sont tentées en première intention, ciclosporine ou immunoglobulines intraveineuses.

En seconde intention : rituximab ou photo-chimiothérapie extracorporelle.

La corticothérapie générale est à réserver aux cas d'urgence (par exemple, œdème laryngé).

Dans tous les cas, il faut éduquer le patient à éviter tout traumatisme cutané et muqueux.

Chapitre 26

Acné

S. Goettmann, J. Di Lucca-Chrisment
et S. Belaïch

L'acné, dans sa forme commune dite juvénile, atteint 80 % des adolescents. Il s'agit d'une dermatose inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé.

Trois principaux facteurs interviennent dans la genèse de l'acné.

• L'hyperséborrhée par hypersécrétion sébacée ; elle est sous l'influence des androgènes testiculaires et surtout surrénaliens qui sont transformés au niveau des récepteurs pilo-sébacés en dihydrotestostérone stimulant la production de sébum.

• La kératinisation de l'infundibulum des follicules sébacés, responsable de la rétention de sébum (formation de comédons).

• L'inflammation périfolliculaire par rupture du follicule où les saprophytes de la peau (staphylocoque blanc, *Propionibacterium acnes*) jouent un rôle inflammatoire.

ACNÉ JUVÉNILE

Sa symptomatologie est polymorphe associant lésions rétentionnelles et lésions inflammatoires.

• *Lésions rétentionnelles* :

– hyperséborrhée (peau grasse, luisante, aux pores dilatés) ;

– comédons ouverts ou points noirs constitués de kératine et de sébum ;

– microkystes ou comédons fermés (points blancs).

• *Lésions inflammatoires* :

– papules érythémateuses par inflammation des microkystes ;

– pustules (destruction et élimination du follicule sébacé).

Un type de lésion peut cependant prédominer. On distingue schématiquement les acnés rétentionnelles, inflammatoires et mixtes.

• Les localisations de l'acné sont :

– le visage, les faces latérales du cou ;

– le décolleté ;

– les épaules.

• L'évolution est chronique avec des périodes de poussées et de rémissions, et une rétrocession spontanée vers l'âge de 20 ans, parfois un peu plus tard chez la femme. Cependant, la persistance chez l'adulte sous une forme mineure n'est pas rare. La majorité des acnés juvéniles guérissent sans laisser de cicatrices.

ACNÉS GRAVES

L'acné nodulo-kystique et l'acné conglobata, plus fréquentes chez l'homme, associent les lésions superficielles d'acné à des lésions plus profondes : kystes épidermoïdes, nodules inflammatoires qui peuvent s'abcéder, se rompre, se fistuliser, laissant souvent des cicatrices rétractiles déprimées. Les lésions peuvent s'étendre au cuir chevelu, aux bras, aux fesses. Certaines formes aiguës d'acné conglobata s'associent à une fièvre avec hyperleucocytose, des douleurs articulaires, une altération de l'état général (acné fulminans).

Le rhumatisme acnéique. Certaines formes florides d'acné s'associent à des manifestations rhumatologiques : polyarthralgies, entéropathies, rhumatisme thoracique antérieur.

AUTRES FORMES

L'acné féminine tardive (30-40 ans) où des signes cliniques d'hyperandrogénie (spanioménorrhée persistante 2 ans après l'apparition des premières règles, hirsutisme, alopécie androgénétique, acné du dos du cou et des maxillaires) doivent faire effectuer les dosages suivants : testostérone totale, 17 OH progestérone, Δ4 androstènedione.

L'acné iatrogène médicamenteuse. Elle doit être suspectée lors de l'apparition ou de l'aggravation récente d'une acné. La sémiologie est souvent plus monomorphe faite de lésions papulo-pustuleuses. Les médicaments responsables sont :

– corticoïdes locaux ou généraux ;

– androgènes, certains contraceptifs oraux ;

– antiépileptiques (phénobarbital, hydantoïnes…) ;

– vitamine B12 ;
– isoniazide ;
– psychotropes (lithium, aminopeptine…) ;
– bromure, iodures ;
– immunodépresseurs (azathioprine, cyclophosphamide…) ;
– inhibiteurs du récepteur de l'EGF.

L'acné exogène est en rapport avec l'exposition de la peau à des huiles comédogéniques (garagistes), à des hydrocarbures aromatiques halogénés (industrie) et à certaines huiles essentielles. Les acnés aux cosmétiques sont plus rares actuellement car les produits sont testés pour leur éventuelle comédogénicité.

L'acné chéloïdienne se rencontre surtout chez le sujet noir au niveau de la nuque, et se manifeste principalement par des papules dures plus ou moins confluentes.

L'acné néonatale est une acné faciale transitoire du nouveau-né due aux androgènes maternels.

L'acné excoriée est aggravée par la manipulation des lésions.

L'acné surinfectée (folliculites à *Candida*, à bacilles Gram négatif) avec lésions pustuleuses survient dans les suites d'une antibiothérapie locale ou générale, d'une antisepsie locale, favorisant la sélection de pathogènes résistants.

TRAITEMENT

Règles générales

• Vérifier l'absence de prise médicamenteuse aggravante.

• Vérifier l'absence d'utilisation de cosmétiques comédogéniques.

• Expliquer la nécessité de ne pas traumatiser les lésions.

• Faire comprendre que l'efficacité des thérapeutiques n'est pas immédiate (quelques semaines).

• Faire comprendre qu'il s'agit d'un traitement au long cours ; le traitement d'attaque sera relayé par un traitement d'entretien.

• Traiter l'ensemble de la zone acnéique.

• Avertir d'une possible aggravation de l'acné par les expositions solaires malgré une amélioration transitoire (poussée à l'automne).

• Conseiller le lavage du visage biquotidien avec un savon doux.

Moyens

Diminuer l'hyperséborrhée

Les traitements hormonaux

• Éviter les pilules contenant un progestatif androgénique surtout si elles sont peu dosées en œstrogènes.

• Acétate de cyprotérone, progestatif antigonadotrope et antiandrogénique en association à un œstrogène (Diane 35®). Il faut néanmoins prendre en compte que cette association n'a pas l'indication de contraception en France. La dose d'acétate de cyprotérone peut être augmentée en fonction de la gravité de l'acné et de l'importance de l'hyperandrogénie (Androcure® et œstrogène).

L'isotrétinoïne (Curacné®, Procuta®, Contracné®), inhibiteur puissant de la sécrétion sébacée qui agit aussi sur la rétention, l'inflammation. Thérapeutique puissante et efficace, l'isotrétinoïne doit être réservée au traitement des formes sévères (formes nodulo-kystiques, acné conglobata, acné sévère ayant résisté à un traitement classique bien mené pendant 3 mois (antibiotique systémique et traitement local) en raison de ses effets secondaires dont les principaux sont :

– tératogénicité imposant une contraception fiable un mois avant et un mois après l'arrêt du traitement et un test de grossesse datant de moins de trois jours avant le début du traitement, tous les mois au cours de celui-ci et 5 semaines après l'arrêt du traitement. L'ordonnance et le carnet de prescription doivent mentionner en plus du test de grossesse et de la thérapeutique contraceptive, l'évaluation du niveau de compréhension de la patiente et la signature de l'accord de soin et de contraception ;

– xérose cutanée, sécheresse des muqueuses, chéilite, conjonctivite, rhinite, épistaxis ;

– érythème facial, sensibilité au soleil ;

– arthralgies, myalgies, modifications ligamentaires, osseuses (hyperostoses) ;

– céphalées ;

– modifications du bilan hépatique (cytolyse) et du bilan lipidique imposant un bilan préthérapeutique, à un mois puis tous les 3 mois (dosage des transaminases, cholestérolémie totale, triglycéridémie) et bimensuel chez les sujets à risque (diabète, obésité, alcoolisme chronique, hépatite chronique, troubles lipidiques).

La dose initiale va de 0,5 à 1 mg/kg/j et la durée optimale du traitement est fonction de la dose cumulée fixée entre 150 à 180 mg/kg.

Diminuer la rétention sébacée

• Les rétinoïdes locaux

La trétinoïne (vitamine A acide topique, Locacid®, Effederm®, Retacnyl®, Ketrel®, RetinA®) ou l'isotrétinoïne (Roaccutane gel®). Elles agissent sur la kératinisation anormale de l'infundibulum du follicule sébacé, permettant la prévention et l'élimination des lésions rétentionnelles (comédons, microkystes). Une irritation survient souvent en début de traitement imposant l'application de dosages inférieurs à

0,05 % sur le visage, sur peau séchée, le soir, un quart d'heure après la toilette, une protection solaire (écrans totaux) et la prescription d'une crème hydratante le matin. La nécessité d'un éventuel espacement transitoire des applications en cas de phénomènes irritatifs sévères (érythème, desquamation) doit être expliquée au patient. De même, il faut prévenir les patients d'une possible poussée pustuleuse en début de traitement. Enfin, il faut suspendre ce traitement en cas de grossesse.

L'adapalène (Differine®) est mieux toléré localement.

• **Isotrétinoïne** per os.

• **Les nettoyages de peau**

L'extraction manuelle des comédons et microkystes par le dermatologue est un bon complément de la vitamine A acide topique dans les acnés rétentionnelles.

Diminuer l'inflammation

• **Le peroxyde de benzoyle** (une application par jour) :

– **peroxyde de benzoyle** seul (Cutacnyl®, Effacné®, Pannogel®, Eclaran®, Panoxyl®) existe à des concentrations de 2,5, 5, 10 % dans des excipients alcooliques ou aqueux mieux tolérés. La formulation à 5 % est la plus indiquée ;

– **peroxyde de benzoyle + adapalène** (**Epiduo**® [association intéressante dans les acnés mixtes]).

Le peroxyde de benzoyle agit principalement sur l'inflammation en diminuant la prolifération microbienne (*Propionibacterium acnes, Staphylococcus epidermidis*). On prescrit une application par jour de la forme à 5 % dans les acnés inflammatoires légères et modérées. Un effet irritatif est possible nécessitant l'application de crème hydratante et un éventuel espacement des applications. Le patient doit être également prévenu du risque de phototoxicité et des propriétés décolorantes de ce médicament.

• **Les antibiotiques locaux** (une application par jour) :

– érythromycine seule (Eryfluid®, Érythrogel®) ;

– érythromycine + trétinoïne (Erylik® [association intéressante dans les acnés mixtes]) ;

– clindamycine (Dalacine T Topic®, Stimycine®).

Afin de prévenir l'émergence de résistance bactérienne, les antibiotiques locaux ne doivent pas être associés aux antibiotiques généraux et doivent être couplés au peroxyde de benzoyle ou aux rétinoïdes topiques si le traitement dépasse les 3 mois).

• **Les antibiotiques per os :**

– tétracyclines de première génération ou tétracyclines semi-synthétiques pendant 3 mois (Tolexine®, Granudoxy®) à la dose de 100 mg/j pendant 1 à 2 mois ; Tétralysal® (300 mg/j). Elles représentent un bon

traitement d'attaque des acnés inflammatoires importantes, le relais pouvant être assuré par un traitement local. Attention au risque de photo-sensibilisation ;

– érythromycine 1 g par jour en cas de contre-indication aux cyclines.

• **Le zinc** (Rubozinc®, Effizinc®) à la dose de 30 mg par jour, ayant une activité anti-inflammatoire, semble avoir quelques indications, par exemple en relais d'une antibiothérapie per os.

EN RÉSUMÉ

• Acné de la femme avec hyperandrogénie : traitement hormonal.

• Acné rétentionnelle minime ou modérée :

– trétinoïne, ou isotrétinoïne topique, adapalène ;

– nettoyage de peau.

• Acné inflammatoire minime ou modérée :

– peroxyde de benzoyle ;

– et/ou antibiotiques locaux.

• Acné mixte modérée : trétinoïne ou isotrétinoïne topique + peroxyde de benzoyle ou érythromycine topique.

• Acné inflammatoire sévère : antibiothérapie per os + peroxyde de benzoyle ou antibiothérapie topique.

• Acnés rétentionnelles graves (acné sévère ayant résisté à un traitement classique bien mené pendant 3 mois (antibiotique systémique et traitement local), acné conglobata, acné nodulo-kystique) :

→ isotrétinoïne + contraception efficace.

Chapitre 27

Toxidermies

V. Descamps et B. Crickx

Les toxidermies correspondent aux manifestations dermatologiques déclenchées par des médicaments administrés par voie systémique. Il s'agit des accidents médicamenteux les plus fréquents. Tous les médicaments peuvent être responsables d'une toxidermie mais la fréquence est différente selon les structures chimiques. Ces accidents cutanés sont polymorphes en raison de la pluralité des mécanismes souvent intriqués et complexes (Tableau 27-I). L'imputabilité d'un médicament repose sur une analyse des données chronologiques et sémiologiques (imputabilité intrinsèque) et sur les données existantes déjà rapportées des effets secondaires du médicament incriminé (imputabilité extrinsèque). La déclaration à la pharmacovigilance s'impose au clinicien pour tout effet indésirable médicamenteux non encore connu ou grave (mortel, mettant en jeu le pronostic vital, entraînant une invalidité ou une incapacité, à l'origine d'une hospitalisation ou prolongeant la durée d'une hospitalisation). Les toxidermies sont plus fréquentes chez le sujet polymédicamenté. Des facteurs favorisants individuels existent : anomalie du métabolisme de certains médicaments (sulfamides, anticonvulsivants) ; infection virale associée (mononucléose infectieuse) ; déficit immunitaire (infection par le VIH) ; facteurs génétiques probables.

Tableau 27-I **Pluralité des mécanismes des toxidermies.**

Mécanismes	Tableaux cliniques (exemples)
• Non immunologiques	
Accumulation (⇒ dépôts)	Argyrie, amodiarone, antipaludéens
Effets secondaires non désirés	Hirsutisme (ciclosporine) Alopécie (cytostatiques)
Effet pharmacologique (libération médiateurs)	Porphyries
Révélation d'anomalies biologiques ou enzymatiques	Hypervitaminose A
Surdosage	
• Immunologiques	
Anaphylaxie (type I)	Urticaire. Œdème de Quincke
Cytotoxique (type II)	Purpura thrombopénique médicamenteux
Complexes immuns (type III)	Vascularite allergique
Hypersensibilité retardée (type IV)	Eczéma
Réactions auto-immunes	Lupus érythémateux et pemphigus induits
Réactivations virales et réponse immune antivirale	DRESS

DIAGNOSTIC

Il est principalement clinique et repose sur plusieurs éléments.

Aspect clinique

Les aspects cliniques sont nombreux et variés (Tableau 27-II) couvrant une grande partie de la dermatologie. Le diagnostic de toxidermie est donc un diagnostic d'exclusion, les autres causes responsables d'un même aspect clinique devant être éliminées. Seul l'érythème pigmenté fixe est pathognomonique d'une étiologie médicamenteuse.

Tableau 27-II **Aspects cliniques des toxidermies.**

Éruption maculo-papuleuse	Chap. 1
Érythrodermies	Chap. 16
Urticaire	Chap. 22
Éruptions bulleuses	Chap. 3
Érythème pigmenté fixe	
Vascularites allergiques	Chap. 5
Photo-sensibilisations	Chap. 28
Éruptions lichénoïdes	
Éruptions psoriasiformes	
Éruptions pustuleuses	
Éruptions acnéiformes	
Prurit	Chap. 19
Troubles pigmentaires	
Nécroses hémorragiques	
Atteinte des ongles	
Alopécie	

Le diagnostic clinique de toxidermie peut toutefois être facilité si l'éruption prend un caractère polymorphe ou s'associe à d'autres manifestations cliniques (prurit), hématologiques (éosinophilie, polyadénopathies) ou viscérales (atteintes hépatiques, rénales, pancréatiques, neurologiques) ; enfin, l'enquête peut trouver certains médicaments spécialement responsables d'un aspect clinique particulier.

Seuls quelques aspects sont énumérés, le lecteur se référera pour les autres aspects cliniques aux chapitres correspondants (*voir* Tableau 27-II).

Les éruptions maculo-papuleuses sont les plus fréquentes. Cette éruption, situation clinique banale, n'a bien souvent pas de particularité par rapport à une éruption du type viral d'autant qu'une étiologie mixte (infectieuse et toxique) peut être en cause (*voir* Chapitre 1). En particulier, la prise d'amoxicilline au cours d'une primo-infection à Epstein-Barr Virus (ou une primo-infection aux autres herpèsvirus HHV6, HHV7 et CMV) sera responsable d'un rash. Ces réactions ne sont pas considérées comme des toxidermies et ne contre-indiquent pas la prise ultérieure d'amoxicilline. Presque tous les médicaments peuvent être responsables de toxidermies à type d'éruption maculo-papuleuse, mais les plus fréquemment en cause sont les sulfamides et les pénicillines.

De nombreux médicaments peuvent être à l'origine d'une urticaire ou d'un œdème de Quincke selon des mécanismes différents : action pharmacologique directe (aspirine, colorants) ; urticaire allergique soit immédiate avec risque de choc anaphylactique (pénicilline), mais aussi plus retardée de type maladie sérique (prise de bêta-lactamines, barbituriques, produits de contraste…).

Le diagnostic de photo-sensibilisation médicamenteuse ne se fait pas sur l'aspect sémiologique variable (érythème, eczéma, bulles) mais sur la topographie initiale limitée aux zones photo-exposées. Il faut toutefois distinguer les accidents de phototoxicité parallèles à la dose et à l'exposition solaire et survenant chez n'importe quel sujet pour donner un aspect à type de coup de soleil et les accidents de photo-allergie sans lien avec la posologie, témoignant chez un individu particulier d'une réaction anormale à la lumière (aspect d'eczéma) qui peut déborder ultérieurement les zones exposées à la lumière. Les principaux responsables sont les cyclines, la quinidine, les quinolones, l'acide nalidixique, l'amiodarone, la griséofulvine.

Les toxidermies bulleuses peuvent revêtir différents aspects.

• *Éruption bulleuse plus ou moins polymorphe* (*voir* Chapitre 3).

• *Érythème pigmenté fixe* (cet aspect clinique est pathognomonique de toxidermie). Sur une ou plusieurs taches érythémateuses se développe au centre une bulle qui disparaît laissant une macule pigmentée. La récidive survient presque toujours au même endroit, à intervalle plus ou moins éloigné. Les sites de prédilection sont les mains, la région anogénitale et les muqueuses. L'identification du médicament responsable est difficile et il s'agit le plus souvent de barbituriques, de la phénolphtaléine, des pyrazolones, des sulfamides ou des cyclines. Le délai de survenue court de 24 à 48 heures aide à l'identification du médicament responsable.

• *Érythème polymorphe* : ce syndrome cutanéo-muqueux est le plus souvent d'origine infectieuse (post-herpétique, mycoplasme), mais peut parfois être d'origine médicamenteuse. Les lésions typiques en cocarde à centre vésiculo-bulleux, sont vite reconnues. Elles siègent de façon symétrique sur les zones d'extension des membres avec atteinte palmoplantaire et muqueuse fréquente sous forme d'érosions douloureuses de toutes les muqueuses. La fièvre peut être élevée. Parmi les médicaments responsables, citons les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les sulfamides, les barbituriques, l'hydantoïne.

• *Le syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique* est la plus grave des réactions cutanées médicamenteuses bulleuses. Il s'agit d'une urgence dermatologique. Après un début pseudo-grippal brutal avec température à 40 °C et signes muqueux (conjonctivite, dysphagie), apparaissent des érosions muqueuses et un érythème douloureux plus ou moins diffus sur lequel surviennent bulles et décollements qui parfois résultent aussi de la coalescence d'éléments arrondis érythémato-bulleux. D'autres manifestations peuvent être présentes : atteinte oculaire constante qui peut laisser comme séquelle un syndrome sec avec kératoconjonctivite ulcérée ; insuffisance rénale fonctionnelle par pertes cutanées et hypovolémie ; atteinte respiratoire avec encombrement

bronchique lié à l'atteinte muqueuse ou plus rarement œdème pulmonaire lésionnel ; atteinte cytolytique hépatique probablement liée aux médicaments responsables ; atteinte hématologique avec lymphopénie et/ou thrombopénie.

La mortalité est d'environ 25 %, fonction de l'âge, et de l'importance de la surface décollée. Les infections à germes nosocomiaux sont la cause la plus fréquente de décès avec une porte d'entrée presque toujours cutanée.

Le produit inducteur peut être imputé dans 80 % des cas, qu'il s'agisse d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (oxicams), de sulfamides antibactériens (triméthoprime sulfaméthoxazole et sulfadiazine), d'anticonvulsivants (barbituriques, carbamazépine), de l'allopurinol, de la chlormézanone.

• Le *syndrome de Stevens-Johnson* est considéré comme une forme mineure de nécrolyse épidermique toxique avec une atteinte muqueuse prédominante (ectodermose pluri-orificielle) dont le décollement cutané est inférieur à 10 %. La nécrolyse épidermique toxique est définie par un décollement de plus de 30 % ; entre ces deux entités il existe des formes de chevauchement et de passage.

La physiopathologie de ces syndromes a progressé. La nécrose kératinocytaire par apoptose serait liée à la production par les lymphocytes d'un médiateur cytotoxique, la granulysine.

Éruptions pustuleuses et/ou folliculaires

• *Pustulose exanthématique aiguë généralisée* (PEAG) : elle se caractérise par l'installation brutale et généralisée, dans un contexte fébrile et sur un fond érythémateux, de minuscules pustules débutant sur le tronc et dans les grands plis. Une hyperleucocytose à polynucléaires est le plus souvent associée. L'évolution est contrairement à un psoriasis pustuleux rapidement résolutive (< 2 semaines). Cette éruption semble réactionnelle à une prise médicamenteuse, souvent un antibiotique (ampicilline ou macrolide) dans un délai le plus souvent court inférieur à 48 heures qui pourrait témoigner d'une sensibilisation préalable. L'érythème mercuriel (« baboon syndrome ») est une forme particulière de PEAG. Le diagnostic différentiel est le psoriasis pustuleux.

• À côté *des éruptions acnéiformes* (corticoïdes, isoniazide, barbituriques) il existe des lésions associant pustules et placards ou macarons végétants à type de pyodermite végétante, l'iode et le brome étant les responsables habituels.

• Les nouvelles biothérapies ciblées d'utilisation croissante en cancérologie (ciblant le récepteur de l'*Epidermal Growth Factor*) sont responsables d'éruptions folliculaires et érythématosquameuses des zones séborrhéiques caractéristiques.

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) est une toxidermie grave d'individualisation récente. Il débute dans un contexte de fièvre élevée (40 °C) par un exanthème avec un œdème du visage souvent précédés par une pharyngite qui s'étend pour réaliser une érythrodermie avec parfois des lésions pustuleuses. L'atteinte muqueuse est fréquente. Cette éruption est caractérisée par l'association avec une polyadénopathie, des anomalies de la numération formule sanguine (éosinophilie, lymphopénie ou hyperlymphocytose, syndrome mononucléosique avec lymphocytes T atypiques), des atteintes viscérales (cytolyse hépatique, atteinte interstitielle rénale, pancréatite, atteinte neurologique, syndrome d'hémophagocytose). L'examen histologique peut faire discuter un lymphome cutané devant l'épidermotropisme et la présence d'atypies cellulaires. Le délai d'incubation est souvent plus long que pour les toxidermies classiques : plus de trois semaines. Contrairement aux autres toxidermies l'évolution est prolongée (plus de deux semaines) après l'arrêt du médicament imputable. Les médicaments en cause sont les anticomitiaux, les sulfamides, l'allopurinol, la minocycline. Ce syndrome est lié à une réponse immune dirigée contre des réactivations virales (HHV6, HHV7, EBV, CMV) induites par des médicaments. Des facteurs de prédisposition génétique participent à la survenue de ce syndrome.

Des nécroses hémorragiques peuvent être induites par des anticoagulants, qu'il s'agisse des coumariniques (purpura nécrotique en placard des zones adipeuses dues à une chute rapide du taux de protéine C en raison d'un déficit préexistant) ou de l'héparine (nécroses aux points d'injection ou à distance associées à une thrombopénie).

Données de l'interrogatoire

Il s'agit d'une véritable enquête policière avec interrogatoire répété du malade, de son entourage, de ses médecins et analyse des médicaments pris de façon effective et quelle qu'en soit la voie d'administration générale.

Les critères d'imputabilité (Tableaux 27-III et 27-IV) recouvrent des critères extrinsèques issus de la littérature et des critères intrinsèques correspondant à l'observation associant des critères chronologiques et sémiologiques.

Pour établir ces critères d'imputabilité ainsi que la déclaration de pharmacovigilance, il est nécessaire d'enregistrer les données suivantes : molécules prescrites avec la dose et la voie d'administration, motif de la prescription, en cas de prise effective date d'introduction, date de l'arrêt, délai entre le début de l'éruption et la première prise

du médicament, notion de sensibilisation locale ou générale antérieure, notion de première prise ou au contraire de réintroduction. Les critères chronologiques sont différents suivant le type de toxidermie : 7-14 jours pour un exanthème maculo-papuleux, quelques minutes à quelques heures pour une urticaire, moins de 4 jours pour une PEAG, 2 à 6 semaines pour un DRESS, 7 à 21 jours pour un syndrome de Lyell.

Tableau 27-III **Comment imputer un accident cutané à un médicament.** (24/05/1984 – Décret 84-402, Art R. 5144-8 Code santé publique).

• **Imputabilité intrinsèque** C'est-à-dire les données de l'observation elle-même. 7 critères : • 3 critères chronologiques : 1. Délai entre administration du médicament et la survenue de l'accident cutané 2. Évolution de l'effet après l'arrêt du médicament 3. Réadministration du médicament et son éventuel résultat • 4 critères sémiologiques : 1. Sémiologie évocatrice ? 2. Facteur favorisant et bien validé ? 3. Autre étiologie non médicamenteuse ? 4. Examen complémentaire spécifique et fiable ? • **Imputabilité extrinsèque** C'est-à-dire connaissances bibliographiques.

Élimination d'un autre diagnostic

Tableau 27-IV **Imputabilité intrinsèque : critères chronologiques (exanthème maculopapuleux) : délai entre le début du traitement et la survenue de l'accident cutané.**

Délai après le début du traitement	Incompatibilité	Très suggestif	Compatible
Prise du traitement sans antécédent de réaction cutanée	Le médicament est pris après l'apparition de l'effet indésirable	7-14 jours	< 7 jours ou > 14 jours
N^{ème} prise avec antécédent de réaction cutanée		3 jours	> 3 jours

Il faut se souvenir que :

– une toxidermie peut être fébrile (parfois 39 °-40 °C), s'accompagner d'hyperleucocytose à polynucléaires et pas seulement à éosinophiles, enfin évoluer quelques jours à quelques semaines après l'arrêt du traitement ;

– il existe des états pathologiques aggravants, notamment infections virales (infection VIH, mononucléose infectieuse…).

Examens complémentaires spécifiques

Ils font généralement défaut.

• Il n'existe aucun test biologique ou immunologique in vitro fiable, permettant de prouver l'étiologie médicamenteuse d'une éruption.

• Des patch-tests ou photopatch-tests ont été proposés dans quelques éruptions particulières : érythème pigmenté fixe, PEAG, DRESS, photodermatose iatrogène. D'autres tests (prick-tests : ponction intradermique à travers une préparation déposée sur la peau contenant le médicament à tester, intradermo-réaction) pourront être réalisés en milieu hospitalier en cas de négativité des patch-tests.

• Les épreuves de réintroduction sont délicates et parfois impossibles car dangereuses dans les éruptions graves (anaphylaxie, vascularite, DRESS, toxidermie bulleuse).

• L'histologie cutanée est parfois pratiquée :

– certes pour éliminer un autre diagnostic ;

– ou pour rechercher des éléments d'orientation en faveur du diagnostic de toxidermie notamment lorsqu'il existe une nécrose épidermique. La découverte d'une nécrose du toit d'une bulle est en effet un élément en faveur de son origine toxique.

TRAITEMENT

• Il repose sur l'arrêt du (ou des) médicament(s) suspecté(s). D'une façon générale, il est préférable d'alléger l'ordonnance de toutes les prises médicamenteuses inutiles.

• Il convient d'apprécier la gravité de l'accident et de décider d'une hospitalisation qui s'impose en cas de choc anaphylactique, d'urticaire avec signes muqueux, d'éruptions bulleuses avec signes muqueux (syndrome de Stevens-Johnson/Lyell, érythème polymorphe), de purpura, d'une atteinte viscérale (DRESS) ou en raison de l'importance des signes généraux ou de comorbidités.

• Le traitement de l'éruption elle-même est fonction de la sémiologie et de la gravité.

Dans les *toxidermies mineures* : les émollients seuls suffisent, associés aux antihistaminiques et parfois des dermocorticoïdes en cas de prurit.

Les accidents les plus sérieux imposent :

– *en cas de choc anaphylactique,* la perméabilité des voies aériennes supérieures, l'injection d'adrénaline par voie sous-cutanée, la mise en place d'une perfusion et injection de corticoïdes ;

– *dans les toxidermies bulleuses graves* (érythème polymorphe et surtout syndrome de Lyell), s'imposent un remplissage vasculaire précoce, la surveillance des constantes vitales toutes les deux heures, de larges apports hydro-électrolytiques pour compenser les pertes percutanées, des apports caloriques élevés par nutripompe, le réchauffement des patients, une antisepsie cutanée par bains et attouchements pluriquotidiens d'antiseptiques, les soins des muqueuses, en particulier des bouches et des yeux toutes les 4 heures, des cartes bactériennes plurihebdomadaires, un changement avec mise en culture fréquent des voies veineuses en évitant si possible la pose en peau lésée. La corticothérapie générale n'a pas fait la preuve de son efficacité et risque de favoriser la surinfection à partir d'une porte d'entrée cutanée. Le lit fluidisé n'est employé que devant l'existence de décollements importants du dos et du périnée. Le traitement antibiotique prophylactique doit être discuté car il risque de favoriser la sélection de germes. Les immunoglobulines polyvalentes sont proposées dans les formes sévères.

• Dans le DRESS en cas d'atteinte viscérale grave (cytolyse hépatique majeure) une corticothérapie générale à 1 mg/kg est proposée. Le sevrage de cette corticothérapie peut être difficile car il peut exposer à des phénomènes de rebond.

• La prévention des toxidermies passe par :

– la déclaration en pharmacovigilance des accidents médicamenteux. Elle est obligatoire et s'impose à tout médecin, chirurgien, sage-femme, chirurgien-dentiste ou pharmacien dans les circonstances suivantes : tout effet indésirable grave (mortel ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale) ; tout effet inattendu (dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le RCP) ;

– la remise d'un document précis au malade indiquant la ou les molécules suspectées et le type de l'accident médicamenteux observé ;

– l'interrogatoire systématique des patients avant toute prescription médicamenteuse à la recherche d'une notion antérieure de toxidermie.

Chapitre 28

Dermatoses provoquées par la lumière

P. Le Bozec

Encore appelées photodermatoses, elles sont caractérisées par la survenue d'une réaction cutanée anormale ou exagérée à la lumière. Leur diagnostic, suspecté à l'interrogatoire et à l'examen physique, est le plus souvent confirmé par l'exploration photobiologique.

On distingue schématiquement :

– les photodermatoses exogènes ;

– les dermatoses avec photo-sensibilité c'est-à-dire les dermatoses photo-aggravées, les photodermatoses métaboliques, les génophotodermatoses ;

– les lucites idiopathiques.

DIAGNOSTIC

Deux notions essentielles permettent de suspecter une photodermatose :

– une éruption rythmée par l'exposition lumineuse ;

– la topographie élective de l'éruption au niveau des zones découvertes.

Dès lors, un interrogatoire minutieux et une analyse sémiologique des lésions cutanées permettent le plus souvent de confirmer le diagnostic.

INTERROGATOIRE

Il doit clarifier les aspects qui suivent.

• Le *rôle exact de la lumière* dans le déclenchement des lésions, en sachant que le soleil n'est pas toujours le seul en cause (cabines de bronzage, sources lumineuses domestiques et professionnelles) :

– exposition solaire intense ou modérée (conditions de vie courante) ;
– saison (printemps et été, ou toute l'année) ;
– conditions atmosphériques (journées ensoleillées) ;
– lieu (altitude, neige, mer) ;
– horaire de l'exposition ;
– délai d'apparition de l'éruption (au bout de quelques minutes, pendant l'exposition, ou au bout de quelques heures, au décours de l'exposition) ;
– délai de disparition des lésions après arrêt de l'exposition (quelques minutes à quelques semaines).

• Les *antécédents* :

– personnels ou familiaux de photodermatose ;
– génodermatose éventuellement connue ;
– dermatose photo-aggravée connue (maladie lupique, etc.) ;
– maladie générale.

• Les *médicaments utilisés* (en recherchant parmi eux une molécule photo-sensibilisante) :

– par voie générale ;
– par voie locale.

• Le *contact éventuel* avec d'autres agents photo-sensibilisants exogènes par voie externe :

– cosmétiques ;
– antisolaires ;
– végétaux ;
– profession ;
– loisirs.

• L'*âge de début*.

• Le *sexe*.

• Les *signes fonctionnels* :

– prurit ;
– sensation de brûlure.

• L'*aspect* et la *topographie de l'éruption*.

EXAMEN PHYSIQUE

Il permet de préciser différents éléments.

Topographie de l'éruption

La limitation nette de l'éruption par les vêtements (visage, décolleté, nuque, face d'extension des avant-bras, dos des mains) est très évocatrice, mais toutes les régions exposées à la lumière ne sont pas forcément atteintes (par exemple, respect habituel du visage au cours de la lucite estivale bénigne) :

– au niveau du visage, l'éruption touche avec prédilection les pommettes, le front et le nez ; en revanche, d'autres régions sont plus rarement atteintes, car relativement protégées de la lumière (triangle sous-mentonnier, région sous-narinaire, sillons rétro-auriculaires, plis de la mimique, lisière du cuir chevelu, orbites) ;

– les jambes et le dos des pieds peuvent être atteints, notamment chez la femme ;

– une éruption asymétrique doit faire suspecter une exposition inégale (avant-bras gauche, lors d'un voyage en voiture).

Une extension secondaire des lésions aux zones couvertes est possible et doit faire suspecter un mécanisme photo-allergique.

Aspect de l'éruption

Il est très variable, mais schématiquement on distingue les éléments suivants.

Un aspect monomorphe. Il s'agit d'un érythème, volontiers associé à un œdème, voire à des bulles, tout à fait identique à un grand coup de soleil, mais survenant pour des conditions d'exposition (durée, intensité) minimes. Une réaction phototoxique doit être suspectée.

Un aspect polymorphe. Les lésions élémentaires sont très variables :

– lésions érythémato-vésiculeuses, érosives, suintantes et croûteuses, regroupées en placards émiettés, mal limités, tout à fait typiques d'eczéma aigu ;

– lésions papuleuses, œdémateuses, rosées, fugaces, mobiles, à type d'urticaire ;

– lésions papuleuses, vésiculeuses, excoriées, à type de prurigo ;

– lésions papuleuses, violines, à type de lichen plan ;

– lésions érythémato-œdémateuses, papuleuses, cocardiformes, parfois bulleuses, à type d'érythème polymorphe.

Une réaction photo-allergique doit alors être suspectée, d'autant plus que les lésions, initialement localisées aux zones photo-exposées, s'étendent secondairement aux régions couvertes.

Des lésions élémentaires orientant vers une dermatose photo-aggravée :

– lésions discoïdes d'une maladie lupique ;

– bulles survenues sur des placards urticariens, d'une pemphigoïde bulleuse ;

– érythème réticulé du décolleté d'un érythème réticulé mucineux, etc.

Des manifestations cutanées en faveur d'une photodermatose métabolique :

– fragilité cutanée, hyperpigmentation et hypertrichose malaire d'une porphyrie cutanée tardive ;

– peau érythémateuse, pigmentée, sèche, atrophique, chéilite fissuraire, perlèche et stomatite d'un érythème pellagroïde.

Des manifestations cutanées en faveur d'une génophotodermatose :

– hypochromie généralisée d'un albinisme ;

– éphélides et lentigos multiples d'un xeroderma pigmentosum.

Signes extracutanés associés

Un examen général complet est toujours indispensable. Il recherche :

– des malformations ou des manifestations viscérales orientant vers une génodermatose ;

– une pathologie associée ;

– hépatomégalie, signes d'insuffisance hépatocellulaire survenant au cours d'une porphyrie cutanée tardive ;

– les manifestations viscérales d'une maladie lupique, etc.

Au terme de ce bilan clinique, le diagnostic de photodermatose paraît le plus souvent très probable. En général, il est déjà possible d'appréhender son mécanisme et son cadre étiologique.

Parfois, le diagnostic différentiel peut être difficile avec :

– les eczémas de contact localisés au visage, mais les lésions prédominent alors au niveau de zones peu exposées à la lumière (paupières, plis de la mimique) et l'interrogatoire permet le plus souvent de déterminer le contact sensibilisant ;

– les dermatoses aéroportées, où les lésions prédominent aussi au niveau des régions découvertes ; cependant, contrairement aux photodermatoses, elles touchent électivement le triangle sous-mentonnier, les régions sous-narinaires, les sillons rétro-auriculaires, les paupières supérieures et les plis de la mimique ; le diagnostic repose sur l'interrogatoire, recherchant un contact (professionnel ou non) avec un produit volatile, et les tests épicutanés.

EXPLORATION PHOTOBIOLOGIQUE

Au décours de ce bilan clinique complet, l'exploration photobiologique, effectuée dans des centres spécialisés, peut être indispensable car elle permet :

– de confirmer le diagnostic ;
– de préciser son mécanisme (phototoxique ou photo-allergique) ;
– de déterminer les longueurs d'ondes responsables ;
– d'identifier un éventuel agent photo-sensibilisant.

Ses principales indications sont représentées par :
– les photo-sensibilisations exogènes ;
– la lucite polymorphe ;
– l'urticaire solaire ;
– le syndrome de photo-sensibilité rémanente.

La nature des tests varie selon la nature de la photodermatose suspectée cliniquement.

Les plus fréquemment utilisés sont :
– le test de Saidman ;
– les phototests provocatifs ;
– les photopatch-tests ;
– les phototests après réintroduction systémique d'un médicament.

BIOPSIE CUTANÉE

Elle n'est pas systématique. Elle permet habituellement de distinguer les lésions photo-allergiques et phototoxiques. Ses indications sont fonction des :

– problèmes diagnostiques, notamment entre lucites et maladie lupique ;

– suspicions de maladie lupique, imposant une immunofluorescence cutanée directe ;

– photo-allergies médicamenteuses, où l'image histologique du phototest est caractéristique, alors que la clinique n'est pas toujours typique.

BILAN BIOLOGIQUE

Il est loin d'être systématique, le plus souvent réduit au minimum et surtout fonction du contexte clinique.

En cas de suspicion de maladie lupique :
– numération formule sanguine et des plaquettes ;
– vitesse de sédimentation ;
– urée et créatinine sanguines ;
– électrophorèse des protides sériques ;
– facteurs antinucléaires.

En cas de suspicion de porphyrie :
– bilan biologique hépatique ;
– bilan du fer sérique ;
– sérologie VIH ;

– dosage des porphyrines dans les urines, les selles ou les érythrocytes.

Au terme de ce bilan, les principales photodermatoses peuvent être reconnues.

PRINCIPALES PHOTODERMATOSES

PHOTODERMATOSES EXOGÈNES

Elles sont dues à l'interaction entre la lumière et une molécule photosensibilisante, présente dans la peau. Cette molécule est arrivée à ce niveau, soit par application locale (cosmétiques, médicaments topiques, végétaux), soit par voie systémique (médicaments par voie générale) (Tableau 28-I).

Tableau 28-I **Principaux agents photo-sensibilisants exogènes.**

Principaux agents photo-sensibilisants par voie externe
• *Topiques médicamenteux :*
– phénothiazines (réactions phototoxiques ou photo-allergiques) ;
– antiacnéiques comme peroxyde de benzoyle, trétinoïne (réactions phototoxiques) ;
• *Cosmétiques :*
– parfums (furocoumarine, lavande, musc ambrette [réactions phototoxiques ou photo-allergiques]) ;
– colorants (éosine comme fluorescéine, rose bengale [réactions phototoxiques]) ;
– filtres solaires (oxybenzone), salicylanilides halogénés, etc.
• *Végétaux :*
– furocoumarines (réactions phototoxiques [dermite des prés ou dermite en breloque]) ;
– lactones sesquiterpéniques (réactions photo-allergiques).
Principaux agents photo-sensibilisants par voie interne (médicaments)
• Psoralènes
• Tétracyclines
• Phénothiazines
• Amiodarone
• Sulfamides
• Quinolones
• Quinidiniques
• AINS
• Fénofibrate
• Antimitotiques, etc.

Deux types de réactions doivent être distingués (Tableau 28-II).

– la réaction phototoxique, purement photochimique, liée aux propriétés photo-absorbantes du chromophore ;

– la réaction photo-allergique, réaction immuno-allergique à un photo-antigène formé dans la peau, après exposition à la lumière.

Le diagnostic repose, devant une éruption prédominant aux zones photo-exposées, sur l'interrogatoire qui recherche :

– la prise d'un médicament photo-sensibilisant par voie locale ou générale ;

– l'application de cosmétiques photo-sensibilisants ;

– le contact avec des végétaux réputés photo-sensibilisants ;

– une chronologie de l'éruption compatible (imputabilité intrinsèque).

Mais aussi sur l'examen physique, qui précise le type de la réaction (phototoxique ou photo-allergique) et l'exploration photobiologique, qui confirme le diagnostic.

Le traitement des photodermatoses exogènes repose sur :

– l'éviction de l'agent photo-sensibilisant ;

– le traitement symptomatique local par dermocorticoïdes et/ou émollients ;

– la photoprotection externe.

Tableau 28-II **Principaux critères distinctifs entre phototoxicité et photo-allergie.**

	Phototoxicité	**Photo-allergie**
Fréquence **Date de survenue**	Collective Première exposition	Individuelle Après incubation ± longue
Dose-dépendant **Clinique**	Oui (dose élevée) Aspect monomorphe = coup de soleil	Non Aspect polymorphe, eczéma, urticaire, aspect lichénoïde, prurigo
Siège des lésions	Strictement localisée aux zones découvertes	Extension possible aux zones couvertes
Photopatch-tests	Réaction irritative	Réaction allergique (eczéma, urticaire)
Histologie	Lésions essentiellement épidermiques	Infiltrat lympho-plasmocytaire dermique
Évolution	Courte, pigmentation séquellaire	Plus prolongée avec risque de photo-sensibilité rémanente

L'évolution est le plus souvent favorable. Toutefois, dans certains cas de réactions photo-allergiques, l'éruption persiste malgré l'éviction de l'allergène, faisant alors parler de photo-sensibilité rémanente.

DERMATOSES AVEC PHOTO-SENSIBILITÉ

Dermatoses photo-aggravées

Ce sont des dermatoses autonomes, dont les poussées peuvent être déclenchées ou aggravées par l'exposition solaire.

Les principales affections en cause sont :

– la maladie lupique (lupus érythémateux chronique, lupus systémique) ;
– les dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigus et pemphigoïde bulleuse) ;
– l'acné vulgaire ;
– la rosacée ;
– les dyskératoses acantholytiques (maladie de Darier et maladie de Grover) ;
– la mucinose folliculaire ;
– l'érythème réticulé mucineux (REM syndrome) ;
– le granulome actinique ;
– la porokératose actinique disséminée superficielle ;
– l'herpès labial récurrent ;
– l'érythème polymorphe.

Photodermatoses métaboliques

Elles sont dues à un trouble enzymatique congénital ou acquis, responsable de l'accumulation dans la peau d'un métabolite photosensibilisant (chromophore endogène).

Porphyries

Ces maladies héréditaires sont dues à un déficit enzymatique de la synthèse de l'hème, siégeant soit au niveau du foie, soit au niveau de la moelle osseuse. On distingue :

– la porphyrie cutanée tardive, à ne pas confondre avec la pseudoporphyrie des hémodialysés ou induite par les cyclines ;
– la protoporphyrie érythropoïétique ;
– la porphyrie érythropoïétique congénitale (maladie de Günther) ;
– les porphyries mixtes.

Troubles du métabolisme du tryptophane

Ils aboutissent à un déficit en vitamine PP, à l'origine d'accidents de photo-sensibilisation. On distingue ;
– les syndromes carentiels (érythèmes pellagroïdes, pellagre) ;
– les anomalies congénitales du métabolisme du tryptophane.

Génophotodermatoses

Ce sont des génodermatoses, caractérisées par une photo-sensibilité en rapport avec une déficience, identifiée ou non, du système naturel de photoprotection.

• Les déficiences du système de réparation de l'ADN :
– xeroderma pigmentosum ;
– syndrome de Cockayne.

• Les anomalies de la formation et de la distribution de la mélanine :
– albinisme oculocutané ;
– vitiligo ;
– piébaldisme ;
– phénylcétonurie.

• Les formes pour l'instant idiopathiques de poïkilodermies :
– syndrome de Bloom ;
– syndrome de Rothmund-Thomson.

LUCITES IDIOPATHIQUES

Ce sont des photodermatoses sans agent photo-sensibilisant reconnu. L'examen clinique et l'exploration photobiologique permettent de distinguer :
– la lucite estivale bénigne ;
– la photodermatose printanière juvénile ;
– la lucite polymorphe ;
– l'urticaire solaire ;
– l'hydroa vacciniforme ;
– le syndrome de photo-sensibilité rémanente.

Lucite estivale bénigne

Elle est de loin la plus fréquente.

Les irradiations responsables sont essentiellement les UVA longs (340 à 400 nm)

Diagnostic

Il est avant tout clinique et doit être effectué, devant une éruption cutanée :

– touchant surtout la femme jeune (20 à 30 ans) ;
– débutant l'été, moins de 12 heures après une exposition solaire intense ;
– touchant électivement le décolleté, les avant-bras, le dos des mains ;
– respectant le visage ;
– très prurigineuse ;
– faite de petites papules érythémateuses, acuminées, voire de papulo-vésicules ;
– évoluant vers la guérison en une dizaine de jours ;
– ne se reproduisant pas durant le même été, dès que le patient a acquis un certain hâle ;
– récidivant chaque année lors des premières expositions solaires.

Devant un tableau aussi typique, l'histologie cutanée et l'exploration photobiologique sont inutiles.

Il faut citer par ailleurs, la lucite hivernale bénigne, caractérisée par la survenue aux sports d'hiver, de plaques papulo-œdémateuses, prurigineuses du visage.

Traitement

Il est avant tout préventif et repose sur les éléments suivants.

• Avant l'exposition solaire :
– soit sur les caroténoïdes (efficacité discutée) ;
– soit sur le nicotinamide (vitamine PP) à la posologie de 3 g/j à commencer 15 jours avant le départ au soleil et pendant toute la durée d'exposition (efficacité discutée) ;
– soit sur l'acide para-aminobenzoïque à la même posologie et selon les mêmes modalités ;
– soit sur les antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine : 2 comprimés par jour, à débuter 10 jours avant le départ au soleil et à poursuivre pendant toute la durée du séjour), efficaces dans près de 80 % des cas et ne nécessitant pas de surveillance particulière, compte tenu de la brièveté du traitement ;
– soit, en cas d'échec, sur la PUVAthérapie (à débuter 6 semaines avant l'exposition solaire, à raison de 3 séances par semaine), efficace dans 90 % des cas.

• Lors de l'exposition solaire
– sur le port de vêtements protecteurs ;
– sur les photoprotecteurs de coefficient élevé en UVA.

Le traitement curatif des lésions repose sur les dermocorticoïdes.

Photodermatose printanière juvénile

Considérée comme une forme clinique de la lucite estivale bénigne, elle est caractérisée par la survenue, chez un garçon de 5 à 13 ans, au

décours d'une exposition au soleil et au froid (au printemps), d'une éruption papulo-œdémateuse et vésiculeuse du bord libre de l'hélix. Une atteinte des extrémités des membres supérieurs est parfois associée, réalisant alors l'aspect d'un érythème polymorphe.

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire.

Le traitement est préventif et repose sur la protection des oreilles par un bonnet.

Lucite polymorphe

Diagnostic

Il doit être évoqué devant une éruption cutanée :

– apparaissant entre 10 et 30 ans (mais pouvant survenir à tout âge) ;

– débutant au printemps, dès les premiers jours ensoleillés, dans des conditions d'exposition de la vie courante (exposition solaire intense non indispensable avec possibilité de survenue par temps nuageux ou à travers les vitres d'une voiture) ;

– déclenchée par une durée d'exposition lumineuse variable (15 minutes à quelques heures) ;

– touchant électivement les zones découvertes comme le visage, le décolleté, la face d'extension des avant-bras et le dos des mains ;

– précédée de quelques heures par un prurit qui persistera avec elle ;

– d'aspect polymorphe avec petites papules, érythémateuses, acuminées, papulovésicules, lésions lichénoïdes, éléments cocardiformes, plaques érythémateuses, œdémateuses, parfois squameuses (diagnostic différentiel parfois difficile avec un lupus) ;

– d'évolution chronique, avec guérison 2 à 3 semaines après l'arrêt de l'exposition ;

– récidivant après chaque exposition solaire, même en cas de hâle protecteur ;

– récidivant chaque année, avec aggravation progressive (extension au niveau des régions couvertes, déclenchement par des expositions de plus en plus modérées).

Diagnostic différentiel

Il peut parfois être difficile avec un lupus érythémateux, notamment dans sa variété tumidus. Dans ce cas, il faut demander :

– une histologie cutanée (examen le plus utile), permettant de retrouver des altérations épidermiques variables ; un infiltrat inflammatoire, lymphocytaire, dense, périvasculaire, non péri-annexiel, du derme superficiel ;

– une immunofluorescence cutanée directe, qui est négative ;

– une recherche d'anticorps antinucléaires circulants, qui est négative.

Exploration photobiologique

C'est un élément fondamental pour le diagnostic positif :
– la dose érythémateuse minimale (DEM) est souvent normale ;
– les photopatch-tests sont négatifs ;
– le phototest polychromatique itératif permet de reproduire les lésions.

Traitement

Il comporte les aspects qui suivent.
• Une photoprotection externe permanente (même dans des conditions d'ensoleillement de la vie courante).
• Une prévention des poussées, dès les premiers jours ensoleillés et pendant toute la période d'été, par :
– les antipaludéens de synthèse (*voir plus haut* la lucite estivale bénigne), compte tenu de leur utilisation prolongée, (5 mois par an) une surveillance ophtalmologique annuelle (vision des couleurs voire électrorétinogramme) est nécessaire.
– en cas d'échec, la PUVAthérapie ou la photothérapie UVB (à doses progressives, pour ne pas déclencher l'éruption).
• Un traitement curatif des poussées par les dermocorticoïdes à posologie progressivement décroissante.

Urticaire solaire

C'est une variété d'urticaire physique peu fréquente, déclenchée par les UVA, les UVB ou le visible.

Diagnostic

Avant tout clinique, il doit être évoqué devant une éruption :
– touchant électivement la femme, au cours de la 3e ou la 4e décennie ;
– survenant très tôt par rapport au début de l'exposition solaire (5 à 15 minutes après) ;
– d'autant plus profuse que l'exposition solaire est intense ;
– à type d'urticaire (papules œdémateuses, érythémateuses, très prurigineuses) ;
– siégeant avec prédilection sur les zones découvertes et plus particulièrement sur les zones découvertes occasionnellement (le visage et le dos des mains peuvent être respectés) ;
– disparaissant rapidement après arrêt de l'exposition solaire (en 30 minutes à 5 heures) ;
– ne récidivant pas, en cas de nouvelle exposition, pendant une période réfractaire de 12 à 24 heures ;

– mais récidivant ultérieurement durant l'été pour des expositions solaires de plus en plus fortes (tolérance solaire) ;
– pouvant être très invalidante.

Exploration photobiologique

Elle confirme le diagnostic et permet de déterminer le spectre du rayonnement déclenchant l'urticaire (le plus souvent UVA et visible).

Traitement

Il est avant tout préventif et comporte :
– une photoprotection externe, parfois suffisante, lorsque le spectre est dans les UVB ;
– l'induction d'une tolérance solaire par PUVAthérapie, précédée ou non d'immunoglobulines ou de ciclosporine.

Le traitement curatif fait appel aux antihistaminiques H1 de 2e génération.

Hydroa vacciniforme

Cette photodermatose très rare, débute le plus souvent entre 3 et 5 ans. Elle est caractérisée par la survenue, moins de 48 heures après une exposition solaire prolongée, de vésicules confluentes, rapidement ombiliquées, reposant sur une base érythémateuse. Elles laissent la place à des croûtes, puis à des cicatrices déprimées définitives.

Elles touchent avec prédilection les pommettes, le nez, les oreilles, le dos des mains et la face d'extension des avant-bras. Une atteinte muqueuse (labiale, oculaire) est possible.

Les poussées se répètent tous les étés, mais ont tendance à s'atténuer après la puberté et disparaissent en général après 20 ans.

• L'histologie cutanée montre une nécrose localisée de l'épiderme et du derme sous-jacent, aboutissant à la formation d'une bulle, associée à un infiltrat inflammatoire dermique lympho-histiocytaire.

• L'immunofluorescence cutanée directe est négative.

• Le dosage des porphyrines (diagnostic différentiel avec la protoporphyrie érythropoïétique) est normal.

• L'exploration photobiologique confirme le diagnostic (photo test itératif UVA à forte dose positif).

• Les différents traitements proposés sont relativement peu efficaces, en dehors de la photothérapie (PUVAthérapie et surtout UVB).

• L'hydroa vacciniforme peut être associé à une infection latente à EBV et des sujets atteints de formes sévères ont développé des hémopathies dépendantes de l'EBV, justifiant une surveillance.

Syndrome de photo-sensibilité rémanente

Il est caractérisé par la survenue progressive, après la cinquantaine, chez un homme ayant des antécédents de photo-allergie, d'une photo-sensibilité très sévère, pouvant parfois l'empêcher de s'exposer à la moindre lumière du jour, malgré l'éviction du ou des photo-allergènes initialement suspectés.

L'aspect est celui d'un eczéma lichénifié, prédominant au niveau des zones photo-exposées, sur lequel vont se greffer des poussées œdémateuses, très prurigineuses, déclenchées par une exposition solaire minime et évoluant vers la desquamation. Une extension secondaire des lésions aux zones couvertes est fréquente, avec parfois, dans les formes sévères, évolution vers l'érythrodermie.

• L'histologie cutanée, au début d'allure eczématiforme, peut ultérieurement devenir inquiétante et faire craindre un lymphome, réalisant le tableau du pseudo-lymphome actinique, mais la recherche d'un clone dans la peau et le sang est négative.

• L'exploration photobiologique confirme le diagnostic en révélant une dose érythémateuse minimale (DEM) effondrée.

• Le traitement est assez décevant et comporte une photoprotection externe rigoureuse, une PUVAthérapie augmentée très progressivement, une corticothérapie générale, voire en cas d'échec ou d'intolérance, des immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine).

Chapitre 29

Dermatoses microbiennes à germes banals

P. Le Bozec et B. Crickx



IMPÉTIGO (PHOTO 29-1)

L'impétigo est une infection cutanée superficielle non folliculaire, cosmopolite. Cette dermatose bulleuse bactérienne, non immunisante, très contagieuse et auto-inoculable, atteint surtout l'enfant d'âge scolaire. Elle est volontiers responsable de petites épidémies dans les collectivités. Les facteurs favorisants sont : la promiscuité, le manque d'hygiène et toute effraction cutanée, même discrète. Chez l'enfant, l'impétigo survient le plus souvent en peau saine. En revanche, chez l'adulte, sa présence impose la recherche d'une dermatose sous-jacente (gale, eczéma, pédiculose, etc.), faisant alors préférer le terme d'impétiginisation.

Les germes en cause sont soit le staphylocoque doré, soit le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A, soit les deux à la fois. Si pendant longtemps le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A a joué un rôle prédominant au cours de l'impétigo, actuellement, le staphylocoque semble être le plus souvent en cause.

La contamination se fait habituellement :

– pour le staphylocoque, à partir d'un gîte microbien narinaire ou périnéo-anal, présent chez le patient ou dans son entourage proche (porteur sain) ;

– pour le streptocoque, d'un individu à l'autre, à partir des lésions cutanées.



Photo 29-1 **Impétigo.**

DIAGNOSTIC CLINIQUE

Le diagnostic positif d'un impétigo, en règle générale facile, est avant tout clinique. Il repose sur l'analyse sémiologique des lésions et la notion de contage.

Chez l'enfant d'âge scolaire

Les lésions élémentaires initiales sont des vésiculo-bulles sous-cornées :

– très éphémères ;
– de quelques millimètres à trois centimètres de diamètre ;
– à contenu clair ;
– reposant sur une base érythémateuse.

Elles se troublent rapidement et deviennent des pustules flasques, dont le toit fripé se rompt en quelques heures.

C'est le plus souvent à ce stade que le diagnostic est effectué, devant la présence d'érosions :

– érythémateuses ;
– suintantes ;
– superficielles ;
– arrondies ;
– bordées par une collerette d'épiderme décollé ;

– volontiers confluentes ;
– avec tendance à la guérison centrale (configuration circinée) ;
– très vite recouvertes de croûtes jaunâtres, mellicériques, peu adhérentes, formées à partir de l'exsudat séché.

La coexistence d'éléments d'âges différents, volontiers multiples, rend compte du polymorphisme lésionnel, associant vésicules, bulles, pustules, érosions et croûtes.

Les lésions siègent avec prédilection au pourtour des orifices naturels du visage (nez, bouche), mais peuvent aussi toucher les extrémités des membres, le cuir chevelu, voire être disséminées.

Le prurit, plus ou moins marqué, explique l'extension des lésions par auto-inoculation manuportée. Des adénopathies satellites sont possibles. L'état général est le plus souvent bien conservé et il n'y a pas de fièvre.

Le diagnostic différentiel se pose rarement avec :
– *l'herpès,* lorsque les lésions siègent dans la région péribuccale. En effet, les vésicules, habituellement groupées en bouquets, peuvent devenir troubles, puis laisser la place à des croûtes ;
– *l'eczéma aigu suintant,* devant des croûtes jaunâtres, mellicériques, faisant suite à la phase de suintement. Contrairement à l'impétigo, ces dernières ne s'accompagnent pas de pustules. Cependant, il ne faut pas oublier qu'un eczéma peut secondairement s'impétiginiser ;
– *les maladies bulleuses auto-immunes,* beaucoup plus rares et présentant habituellement des caractéristiques cliniques propres. Toutefois, un pemphigus érythémateux ou une dermatose à IgA linéaires peuvent prendre l'aspect d'un impétigo traînant.

Chez le nouveau-né et le nourrisson

Actuellement peu fréquent, survenant surtout sous forme d'épidémies de crèches ou de maternités, l'impétigo est en général de type bulleux et d'origine staphylococcique.

La contamination s'effectue essentiellement à partir des mains du personnel soignant, lorsque les mesures d'asepsie ne sont pas rigoureuses.

Les bulles, volontiers multiples et disséminées, atteignent avec prédilection le siège. Rapidement rompues, elles laissent place à des placards érosifs, entourés d'une bordure érythémateuse.

Chez l'adulte

Il s'agit le plus souvent de la surinfection, en règle générale par le staphylocoque, d'une dermatose préexistante, ce qui fait préférer le terme d'impétiginisation.

La dermatose initiale, habituellement prurigineuse, n'est pas toujours facile à reconnaître, car volontiers masquée par la présence de lésions purulentes, croûteuses et excoriées. Les lésions sont souvent diffuses, et n'ont pas de topographie péri-orificielle élective.

Il ne faut pas oublier que tout « impétigo » de l'adulte doit faire éliminer de principe, une gale.

Lorsque les lésions siègent au niveau du cuir chevelu, de la nuque et de la partie haute du dos, il s'agit presque toujours d'une pédiculose du cuir chevelu.

L'eczéma de contact et la dermatite atopique sont aussi assez souvent en cause.

Parfois, ce n'est qu'au décours du traitement de l'impétiginisation, que la dermatose initiale est reconnue.

L'ecthyma est une forme clinique particulière d'impétigo creusant de l'adulte, atteignant le derme. Il est le plus souvent d'origine streptococcique et touche surtout les sujets dénutris, alcooliques, diabétiques, à hygiène précaire. Il siège préférentiellement au niveau des membres inférieurs et réalise une ulcération nécrosante, recouverte d'une croûte épaisse, noirâtre, entourée d'un halo érythémateux.

La guérison se fait habituellement lentement, au prix d'une cicatrice atrophique et dyschromique.

Chez les sujets immunodéprimés, il peut avoir une évolution extensive et gangréneuse.

DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE

En général, il est aléatoire de prévoir la nature du germe responsable sur le seul aspect clinique des lésions. Classiquement, des lésions croûteuses péri-orificielles sont en faveur de l'origine streptococcique, alors que des lésions bulleuses ou pustuleuses d'emblée sont en faveur de l'origine staphylococcique. En fait, actuellement, le staphylocoque est le germe le plus souvent en cause, que l'aspect soit croûteux ou pustuleux.

Loin d'être systématiques, les prélèvements bactériologiques (examen direct et culture) ne sont indiqués qu'en cas de doute diagnostique ou dans le cadre d'une étude épidémiologique (épidémies de crèche ou de maternité).

Leurs résultats ne sont d'ailleurs interprétables que s'ils ont porté sur le contenu d'une bulle ou d'une pustule non rompue, éventualité inconstante au moment de la consultation.

Ils sont associés, en cas d'impétigo récidivant, à des prélèvements orificiels, à la recherche d'un gîte microbien.

ÉVOLUTION

Chez l'enfant d'âge scolaire

L'évolution est le plus souvent favorable sous traitement, avec guérison sans cicatrice en quelques jours. Rarement, elle est chronique et récidivante. Elle doit alors faire rechercher un gîte microbien chez le patient ou dans son entourage, une dermatose sous-jacente ou un traitement insuffisant.

Les complications sont rares, mais ne doivent pas être méconnues :

– *infections loco-régionales* (pyodermites végétantes, lymphangite) ;

– *infections générales* (fièvre, septicémie), rares, sauf si le traitement est tardif ou inadapté ;

– *glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique,* par dépôts de complexes immuns (10 à 15 % des cas avec les souches néphritigènes appartenant surtout aux types M 49, 55 et 57) ; la recherche systématique d'une protéinurie au bout de trois semaines paraît donc justifiée ;

– *syndrome toxinique* à type d'enfant ébouillanté (*Staphylococcal Scalded Skin Syndrome* ou SSSS) ou scarlatine staphylococcique, exceptionnels, chez l'enfant d'âge scolaire.

L'impétigo streptococcique n'expose en revanche jamais au risque de rhumatisme articulaire aigu.

Chez le nouveau-né et le nourrisson

La survenue de complications est peu fréquente et dépend du groupe phagique du staphylocoque en cause.

Les staphylocoques du groupe phagique 1 (type 80/81) exposent plus souvent à la survenue d'atteintes viscérales (septicémies, staphylococcies pleuropulmonaires, ostéomyélites) et sont volontiers associés à des abcès du sein chez la mère.

Certains staphylocoques du groupe phagique II (type 71) produisent des toxines exfoliantes, à l'origine d'un clivage intra-épidermique superficiel :

– dans les formes mineures, elles réalisent un tableau de scarlatine staphylococcique avec hyperthermie, érythème péri-orificiel et des plis évoluant vers l'érythrodermie, puis la desquamation ;

– ailleurs, elles sont à l'origine du *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome* (SSSS) ; ce dernier, réalise un tableau d'enfant ébouillanté, avec fièvre élevée, altération sévère de l'état général, vastes décollements épidermiques laissant à nu de grands placards rouges et suintants ; l'évolution sous traitement adapté est habituellement favorable, malgré le risque de complications infectieuses et hydro-électrolytiques.

TRAITEMENT

Il doit être à la fois local et général. Ses principaux objectifs sont de :
– détruire les germes responsables ;
– supprimer les gîtes muqueux à l'origine des récidives ;
– prévenir les complications locales et générales.

Antibiothérapie générale

Elle est discutée dans les formes pauci-lésionnelles. Toutefois, son action est plus rapide et les récidives sont moins fréquentes qu'avec le traitement antiseptique local seul. En revanche, même administrée à un stade précoce, elle ne paraît pas prévenir le risque de survenue ultérieure d'une glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique. Cependant, elle diminue le portage des souches néphritigènes et donc leur dissémination dans les collectivités.

L'antibiotique choisi doit tenir compte du rôle croissant joué par le staphylocoque, de l'émergence de souches staphylococciques de plus en plus résistantes et doit aussi rester actif sur le streptocoque.

En l'absence d'allergie à la pénicilline, on peut recourir à la pénicilline M, la cloxacilline ou l'amoxicilline + acide clavulanique répartis en 2 à 3 prises par jour.

Les macrolides et les synergistines, compte tenu de leur faible coût, de leur spectre d'action étroit, de leur meilleure tolérance et de leur bonne biodisponibilité orale, sont à utiliser en priorité. Cependant, il ne faut pas méconnaître l'augmentation croissante, en Europe et aux États-Unis, de la résistance du staphylocoque doré à l'érythromycine et aux autres macrolides.

La pristinamycine est donc aussi l'antibiotique de choix en cas d'allergie à la pénicilline. Elle est prescrite à la posologie de 50 mg/kg/j chez l'enfant et de 2 g/j chez l'adulte, en deux à trois prises, pour une durée de 10 jours.

Antisepsie locale

Indispensable, elle comporte :

– dans un premier temps, une toilette avec un savon antiseptique liquide dilué (triclocarban, trichlocarbanilide ou chlorhexidine) ; celle-ci doit être suivie d'un rinçage soigneux et abondant ;

– dans un deuxième temps, le badigeonnage, deux fois par jour au niveau des érosions croûteuses, d'un antiseptique incolore, non alcoolique.

Antibiothérapie locale

Elle n'a aucun intérêt au niveau des lésions d'impétigo surtout si elles sont multiples (> 5 lésions) et de siège différent. En effet, son

action est moins rapide que l'antibiothérapie générale et ne permet, ni l'éradication des souches néphritigènes de streptocoques, ni la diminution du portage chronique. Surtout, elle expose au risque de sensibilisation et à la sélection de souches résistantes.

De ce fait, le ramollissement des croûtes est préférentiellement obtenu par l'application de topiques non sensibilisants (vaseline officinale).

Dans les formes très limitées (< 5 lésions) l'application de crème à l'acide fucidique est possible (2 à 3 fois). Celle à la mupirocine est moins galvaudée car interdite chez l'enfant sur les muqueuses et réservée en cas de portage par staphylocoque meti-résistant.

Mesures épidémiologiques

Elles sont toujours nécessaires et comportent :

– l'éviction scolaire, classiquement poursuivie jusqu'à guérison complète des lésions cutanées, pouvant être réduite à 48 heures, en cas d'antibiothérapie générale ;

– des mesures d'hygiène (lavage soigneux et répété des mains, avec savonnage et rinçage abondants ; brossage pluriquotidien des ongles coupés très court ; lavage et changement fréquent des sous-vêtements et du linge de toilette, qui doivent rester personnels) ;

– l'examen de l'entourage, afin de dépister et de traiter tous les sujets atteints au sein d'une même famille ou d'une collectivité (crèches, écoles) ;

– la recherche systématique d'une protéinurie des 24 heures trois semaines plus tard.

On en profite toujours pour vérifier si le calendrier vaccinal est à jour en ce qui concerne la vaccination antitétanique.

Une rechute inexpliquée impose la recherche :

– d'une dermatose préexistante secondairement impétiginisée ;

– de gîtes microbiens (narinaires, périnéo-anal) chez le patient et dans son entourage familial (porteur sain). Leur traitement est bien sûr indispensable si le prélèvement bactériologique revient positif.

Particularités du traitement de l'ecthyma

S'il repose sur les mêmes principes que l'impétigo, il est volontiers plus prolongé (antibiothérapie générale pendant au moins deux semaines). La détersion des croûtes est souvent plus difficile. Dans un premier temps, elles sont ramollies par des bains antiseptiques et l'application de vaseline simple, sous compresses occlusives changées quotidiennement. Mais une détersion manuelle, effectuée à la pince ou au bistouri, par une infirmière expérimentée, est le plus souvent nécessaire.

INFECTIONS FOLLICULAIRES BACTÉRIENNES

DIAGNOSTIC POSITIF

Elles témoignent d'une infection du follicule pilo-sébacé et sont presque toujours d'origine staphylococcique. Il faut distinguer :

– les folliculites superficielles, définies par une infection qui reste localisée à l'ostium folliculaire ;

– les folliculites profondes, définies par une infection qui intéresse tout le follicule pilo-sébacé, depuis l'abouchement de la glande sébacée jusqu'à l'ostium folliculaire ;

– les furoncles, ou folliculites aiguës profondes nécrosantes, caractérisés par la nécrose de tout l'appareil pilo-sébacé, sous l'action de toxines sécrétées par le staphylocoque.

Elles surviennent surtout chez l'adulte jeune et siègent avec prédilection au niveau des régions pourvues de vrais poils. Tout le tégument peut être atteint, à l'exception des régions palmo-plantaires et des demi-muqueuses, qui sont dépourvues de follicules pileux.

Beaucoup plus rarement, elles sont dues à un bacille Gram– et notamment au bacille pyocyanique.

Elles doivent être distinguées des folliculites mycosiques, des toxidermies pustuleuses, de l'acné et des pseudo-folliculites de la maladie de Behçet.

Infections folliculaires staphylococciques

Elles sont favorisées par la macération et s'observent surtout chez les sujets ayant tendance à l'hypersudation.

Elles peuvent siéger n'importe où, mais touchent avec prédilection les zones de frottement et d'appui, notamment :

– les fesses et les cuisses (rôle des pantalons trop serrés) ;

– les jambes où elles doivent être distinguées des folliculites à *Trichophyton rubrum* ou à *Pseudomonas aeruginosa* des femmes qui s'épilent ;

– la barbe (rôle du rasage répété favorisant la dissémination ou l'incarnation) ;

– la partie supérieure du tronc.

Elles affectionnent aussi les régions séborrhéiques du visage, la base des cils (orgelets) et le cuir chevelu.

Le diagnostic est avant tout clinique. Le prélèvement bactériologique ne devient nécessaire que lorsqu'on suspecte une folliculite d'autre origine.

Folliculites superficielles

La lésion élémentaire est une petite papule périfolliculaire, érythémateuse et douloureuse. Rapidement, celle-ci se recouvre d'une petite pustule, centrée par un poil. Il n'y a ni fièvre ni douleur.

Folliculites profondes

Elles sont caractérisées par des nodules inflammatoires, rouges, fermes, douloureux, surmontés d'une pustule centrée par un poil.

Le sycosis staphylococcique est une folliculite profonde de la barbe, d'évolution chronique et récidivante.

Il atteint électivement l'homme et siège avec prédilection au niveau des joues, du menton et au-dessus de la lèvre supérieure. Les poussées sont souvent favorisées par le rasage mécanique. L'aspect réalisé est celui d'un placard inflammatoire, infiltré, tuméfié, parsemé de pustules folliculaires et de croûtes. Sa pression laisse habituellement sourdre un peu de pus.

Il ne doit pas être confondu avec :

– le sycosis dermatophytique (surtout dû à *Trichophyton mentagrophytes*), dont l'aspect clinique est très voisin (valeur des prélèvements bactériologique et mycologique) ;

– les pseudo-folliculites de la barbe, secondaires à des poils incarnés, particulièrement fréquentes chez les sujets à peau noire.

Furoncles

L'aspect initial est celui d'une folliculite aiguë profonde, avec un nodule inflammatoire (érythémateux, induré, chaud et sensible), d'un à deux centimètres de diamètre, surmonté d'une pustule, centrée par un poil.

Au bout de quelques jours, cette pustule se rompt et laisse apparaître en surface une concrétion jaune et nécrotique, le bourbillon (qui correspond à la nécrose de l'ensemble du follicule pileux). Initialement adhérent, celui-ci s'élimine spontanément pour laisser la place en deux à trois semaines à une cicatrice déprimée définitive.

Dans les formes non compliquées, il n'y a habituellement pas de fièvre.

La douleur est très variable.

Le diagnostic différentiel peut parfois se poser avec :

– une acné nodulaire inflammatoire, lorsque les lésions sont nombreuses au niveau du dos, mais celles-ci sont moins douloureuses, moins inflammatoires, d'évolution plus lente et il existe d'autres signes en faveur d'une acné (comédons, etc.) ;

– une hidrosadénite (inflammation plus ou moins associée à des épisodes de surinfections des zones des grands plis, siège des glandes

apocrines) est caractérisée par des nodules inflammatoires profonds évoluant vers la fistulisation ;

– maladie de Verneuil, forme grave de l'hidrosadénite, où la suppuration est chronique, faite de placards infiltrés, fistuleux et purulents, bien différents.

Autres folliculites bactériennes

Folliculites à bacilles Gram négatif

Elles surviennent chez des patients acnéiques, traités au long cours par des antibiotiques locaux ou généraux (essentiellement les cyclines).

Elles touchent avec prédilection l'homme, surtout au niveau du visage et du tronc. L'atteinte de la région sous-narinaire est très caractéristique et facilement expliquée par la présence de gîtes microbiens au niveau des fosses nasales. L'évolution est assez souvent chronique et récidivante.

Les prélèvements bactériologiques doivent être ensemencés sur des milieux spéciaux. Cependant, ils ne sont pas toujours positifs.

Folliculites à *Pseudomonas aeruginosa*

Elles s'observent volontiers sous forme de petites épidémies collectives, surtout au décours d'un bain chaud et tourbillonnant (jacuzzi) ou d'une baignade en piscine chauffée. Elles atteignent le plus souvent des patients ayant une peau antérieurement saine, mais peuvent parfois surinfecter des lésions d'acné (il existe alors fréquemment une otite externe associée). Ces folliculites peuvent également contaminer le personnel hospitalier et les malades immunodéprimés hospitalisés. Enfin, elles sont parfois notées au niveau des jambes, au décours d'une épilation.

Des lésions, à type de papulo-pustules, siègent avec prédilection au niveau des zones de macération, en particulier au niveau des fesses, du périnée et des aisselles, mais aussi au niveau du tronc et des flancs. Elles s'accompagnent parfois d'une fébricule, d'un malaise général, d'adénopathies sensibles, d'une conjonctivite ou d'une otite externe.

L'évolution se fait le plus souvent vers la guérison spontanée en une à deux semaines, mais les rechutes ne sont pas rares.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du bacille pyocyanique, le plus souvent de sérotype 011, au niveau des lésions cutanées et au niveau de la source de contamination (eau de la piscine ou du jacuzzi).

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

Le plus souvent, les lésions surviennent de façon ponctuelle et guérissent en une dizaine de jours.

Ailleurs, l'évolution peut être chronique et récidivante. C'est le cas notamment de la furonculose, caractérisée par la survenue répétée de furoncles sur une période de plus d'un an.

Il faut alors rechercher avant tout un portage chronique staphylococcique chez le patient ou dans son entourage proche.

Des prélèvements bactériologiques sont indispensables au niveau des principaux gîtes microbiens potentiels :

– récessus narinaires antérieurs ++++ ;

– anus et périnée ++ ;

– cicatrices d'anciens furoncles ;

La recherche concerne aussi des facteurs favorisants locaux (vêtements trop serrés, hypersudation, obésité, défaut d'hygiène, grattage des lésions, application de topiques irritants) et des facteurs favorisants généraux (diabète, immunodépression, carence nutritionnelle, carence martiale, corticothérapie générale, traitement immunosuppresseur ou déficit immunitaire), beaucoup plus rares.

Les autres complications des furoncles sont rares, sauf sur certains terrains ou en cas de manipulation intempestive des lésions.

Anthrax

Il correspond à un agglomérat de plusieurs furoncles. L'aspect clinique est celui d'une volumineuse tuméfaction, douloureuse, rouge, chaude, parsemée de nombreuses pustules (aspect cratériforme). Une fois rompues, celles-ci vont laisser s'écouler un pus relativement abondant, avant l'élimination des bourbillons.

Il existe habituellement une fièvre aux alentours de 38,5 °C.

Des complications à type de lymphangite ou de septicémie ne sont pas exceptionnelles.

Lors de la guérison, il persiste une cicatrice définitive très inesthétique.

Furoncles disséminés

L'apparition simultanée de furoncles multiples et extensifs est surtout le fait des patients immunodéprimés.

Staphylococcie de la face (*voir* Chapitre 7)

À ne pas confondre avec un volumineux kyste sébacé enflammé de la région narinaire (absence de fièvre).

TRAITEMENT

Principes généraux

Traitement local

Traitement antiseptique local. C'est la mesure essentielle. Les antiseptiques disponibles sont nombreux (chlorhexidine, triclocarban, etc.). Ils sont utilisés :

– soit comme bains antiseptiques ou savon moussant lors de la toilette (triclocarban, chlorhexidine, etc.) et sont alors suivis d'un rinçage soigneux à l'eau pure ;

– soit en application locale avec une compresse au niveau des lésions.

Traitement antibiotique local. Son activité antibactérienne est plus puissante que celle des antiseptiques locaux. Toutefois, en général, son utilisation est à éviter au niveau même des lésions, en raison des risques de sensibilisation et de sélection de mutants résistants.

L'érythromycine (en solution ou en gel) est volontiers utilisée en cas de folliculite du tronc. Le traitement antibiotique local prend en revanche tout son intérêt au niveau des gîtes staphylococciques, dans les formes d'évolution chronique et récidivante, notamment en cas de furonculose. L'acide fucidique en crème est utilisé en première intention.

Le topique est appliqué 2 fois par jour, 10 jours par mois, pendant 6 mois à 1 an, au niveau des récessus narinaires antérieurs et de l'anus, voire au niveau d'autres gîtes, si les prélèvements bactériologiques redeviennent positifs.

La mupirocine topique est réservée aux cas d'isolement de staphylocoque méti-R.

Antibiothérapie générale. Elle est le plus souvent inutile en cas de folliculite superficielle ou de furoncle isolé.

Ses principales indications sont :

– les folliculites profondes ;

– le sycosis staphylococcique ;

– la topographie réputée dangereuse d'un furoncle (en dedans d'une ligne joignant la commissure labiale et l'angle externe de l'œil) ;

– les furoncles survenant sur terrain immunodéprimé (diabétique, corticothérapie générale ou traitement immunosuppresseur, etc.) ;

– les furoncles disséminés ;

– les furoncles compliqués de lymphangite, de cellulite ou de septicémie ;

– les anthrax ;

– le traitement initial « starter » (15 premiers jours) des gîtes microbiens au cours d'une furonculose ou d'une folliculite récidivante.

Hormis les formes compliquées de cellulite ou de septicémie (traitées ultérieurement), les antibiotiques de choix sont les synergistines (pristinamycine 2 g/j per os en 2 prises pendant 7 jours). Peuvent aussi être utilisées la cloxacilline ou l'amoxicilline + acide clavulanique.

Mesures d'hygiène

Elles ne doivent pas être oubliées et deviennent indispensables dans les formes récidivantes et chroniques.

• *Suppression des facteurs favorisants locaux :*

– hypersudation et macération ;

– causes de frottement (vêtements trop serrés) ;

– grattage et manipulation des lésions, source d'excoriations cutanées et de dissémination ;

– application de topiques irritants ou de dermocorticoïdes.

• *Coupe régulière des ongles très courts.*

• *Douche quotidienne* et lavage pluriquotidien des mains (associé à un brossage des ongles) avec une solution antiseptique, suivis d'un rinçage abondant.

• *Utilisation de serviettes à usage personnel.*

• *Port de sous-vêtements en coton,* souvent changés et bouillis.

Recherche d'une cause générale

Il faut dépister et traiter une éventuelle cause générale (diabète, immunodépression, etc.). Cette mesure devient indispensable en cas de furonculose ou de folliculite récidivante.

Indications thérapeutiques

Folliculite superficielle staphylococcique. Le traitement local et les mesures d'hygiène sont suffisants.

Folliculite profonde. En plus des mesures précédentes, une antibiothérapie par voie générale est le plus souvent nécessaire. De plus, une incision chirurgicale de drainage est parfois indiquée en cas de lésion volumineuse et douloureuse.

Folliculite récidivante. Outre les mesures d'hygiène et le traitement habituel des lésions de folliculite, un traitement des gîtes staphylococciques devient indispensable chez le patient et chez un éventuel porteur chronique dans l'entourage familial proche.

Sycosis staphylococcique. Outre les traitements antiseptique et antibiotique locaux, il faut :

– faire un traitement antibiotique par voie générale (synergistine) pendant les dix premiers jours ;

– couper les poils malades aux ciseaux ;

– utiliser une mousse à raser antiseptique ;
– changer souvent son rasoir (jetable) ;
– désinfecter les gîtes narinaires staphylococciques.

Folliculites à bacilles Gram négatif. Outre les mesures habituelles, il faut :

– débuter un traitement antibiotique par voie générale (après avoir arrêté le traitement par cyclines prescrit pour l'acné), adapté à l'antibiogramme (le plus souvent, amoxicilline + acide clavulanique, à la posologie de 2 g/jour), qui sera poursuivi environ 15 jours ;

– appliquer, deux fois par jour pendant six semaines, sur les pustules et au niveau des orifices narinaires, une pommade antibiotique efficace sur le bacille Gram négatif en cause (antibiogramme).

Folliculites à *Pseudomonas aeruginosa*. Le plus souvent, les mesures précédemment citées sont suffisantes. En cas de surinfection d'une acné, il faut rechercher et traiter une éventuelle otite externe associée.

La surveillance régulière du pH et de la teneur en chlore des piscines chauffées et des jacuzzis est une mesure prophylactique générale toujours indispensable.

Furoncle isolé non compliqué. Le traitement antiseptique local seul est suffisant, sauf en cas de furoncle siégeant dans une zone à risque ou chez un patient immunodéprimé. Dans ces cas, l'adjonction d'une antibiothérapie générale devient nécessaire.

En cas de douleur importante, le paracétamol (1 à 3 g/j) est habituellement efficace. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'aspirine doivent être formellement proscrits, car ils favorisent la survenue de complications systémiques.

Furoncles disséminés. Le traitement antibiotique par voie générale est indispensable.

Anthrax. Outre le traitement antiseptique local et le traitement antibiotique par voie générale, toujours nécessaires, un drainage chirurgical est habituel, au stade de fluctuation.

Furonculose. Le traitement comporte :

– le traitement antiseptique local des lésions ;
– les mesures d'hygiène précédemment citées ;
– la recherche de facteurs favorisants généraux (diabète, immunodépression, carence martiale) et si possible, leur correction ;
– le traitement du portage chronique (application de pommades antibiotiques au niveau des gîtes microbiens, 10 jours par mois, pendant 6 mois à 1 an ; traitement antibiotique « starter » par voie générale [synergistine ou macrolide], pendant 2 semaines, le premier mois de traitement).

Cas particulier des abcès ou infections cutanées évoquant le staphylocoque mais d'évolution rapide, nécrosante ou répondant mal à un traitement antibiotique classique :

– il faut alors soupçonner la responsabilité de staphylocoques dorés communautaires résistants à la méticilline ;

– le prélèvement bactériologique est justifié ainsi que le frottis des sites potentiels de portage permettant l'adaptation de l'antibiothérapie (acide fucidique, clindamycine), la décolonisation du gîte narinaire systématique (mupirocine crème), la recherche des contacts ou cas groupés.

Chapitre 30

Mycobactérioses

C. Picard-Dahan

Les mycobactéries sont des bacilles acido-alcoolorésistants responsables au niveau de l'hôte d'une réaction tuberculoïde. On distingue trois grands groupes d'affections cutanées :

– les tuberculoses cutanées ;
– les mycobactérioses cutanées atypiques ;
– la lèpre ou maladie de Hansen.

TUBERCULOSES CUTANÉES

Trois espèces mycobactériennes sont à l'origine de la tuberculose humaine : *Mycobacterium tuberculosis hominis*, *Mycobacterium bovis* (agent de la tuberculose bovine) responsable de 5 % des tuberculoses humaines, et *Mycobacterium africanum*, agent de la tuberculose africaine.

Le contact avec le bacille se fait généralement par inhalation, par ingestion, et rarement à l'occasion d'une brèche cutanée. Il s'agit de l'infection primaire.

L'infection secondaire est due à une extension de voisinage, à une réinoculation ou à une dissémination à partir d'un foyer tuberculeux actif ou latent.

La tuberculose se rencontre plus fréquemment actuellement dans les pays occidentaux du fait de l'émergence de l'infection par le VIH, de l'immigration de populations provenant de pays de forte endémicité

tuberculeuse, de l'émergence de souches de mycobactéries résistantes aux traitements usuels. Les personnes âgées et les sujets vivant dans des conditions socio-économiques difficiles peuvent être atteints.

FORMES ANATOMOCLINIQUES

Tuberculoses d'inoculation

Chancre tuberculeux

Il s'agit d'une primo-infection tuberculeuse cutanée survenant surtout chez le nourrisson et le jeune enfant. Le chancre siège préférentiellement sur les membres inférieurs exposés au traumatisme, la face et les muqueuses bucco-génitales.

Il s'agit d'un nodule rouge violacé de 5 à 10 mm de diamètre, qui évolue vers l'aplatissement, le blanchissement et l'apparition d'une ulcération.

Trois à quatre semaines plus tard apparaît une adénopathie satellite.

La recherche de BK sur le chancre et surtout sur l'adénite est souvent positive. L'intradermo-réaction à la tuberculine est négative à ce stade.

Le chancre peut guérir spontanément, mais l'adénopathie satellite évolue souvent vers la fistulisation chronique. Le chancre peut également évoluer vers un lupus tuberculeux, ou une tuberculose verruqueuse.

Tuberculose verruqueuse

Il s'agit d'une forme clinique exceptionnelle en Europe, mais qui se voit dans 10 % des cas en Afrique du Nord.

Elle survient par auto-inoculation chez le sujet présentant une tuberculose pulmonaire ou digestive.

Elle peut également se contracter par hétéro-inoculation dans des professions exposées : boucher, vétérinaire, médecin, à l'occasion d'une plaie. Elle est volontiers située sur les mains, les genoux, les chevilles, les fesses.

Elle débute par une papule grisâtre sur une base inflammatoire rouge violacé. Elle forme ensuite un placard souvent unique, bien limité, dont la surface est hyperkératosique avec des ulcérations et des croûtes. Après plusieurs années d'évolution, le placard deviendra annulaire, avec un centre atrophique cicatriciel et une bordure plus ou moins évolutive.

La recherche de BK est souvent positive dans cette forme. L'histologie révèle une hyperkératose et une hyperacanthose, un infiltrat inflammatoire avec des rares cellules épithélioïdes et géantes.

Le diagnostic est le plus souvent fait cliniquement.

Lupus tuberculeux

C'est la forme la plus fréquemment observée en Europe et aux États-Unis.

Il survient typiquement chez la femme jeune, sur le visage, surtout sur le nez et les joues, plus rarement sur le tronc et les extrémités des membres.

La forme la plus classique est le lupus vulgaire.

Le lupus vulgaire débute par l'apparition d'un lupome ou micronodule dermique, de coloration rose jaunâtre ou brun jaunâtre, translucide, de consistance molle. Ce nodule va augmenter de volume et entrer en coalescence avec des éléments voisins pour former un placard lupique. Ce placard lupique est papuleux avec une surface recouverte de fines squames. Sa bordure est nette, grossièrement ovalaire, avec des petites lupomes isolés satellites. La vitro pression fait apparaître des grains brun jaunâtre. Au cours de l'évolution sur plusieurs années, apparaîtra un affaissement central avec une zone cicatricielle blanchâtre et brunâtre recouverte de petites croûtelles. La périphérie reste érythémato-violacée et évolutive.

À côté de cette forme commune ou lupus vulgaire, on décrit de nombreuses formes cliniques : lupus ulcérovégétant ou lupus vorax, lupus serpigineux, lupus tumidus, lupus myxomateux, lupus scléreux, lupus psoriasiforme.

Les localisations muqueuses sont fréquentes. L'examen histologique montre souvent une structure tuberculoïde typique. La nécrose caséeuse est minime ou absente. La recherche de BK est rarement fructueuse, essentiellement positive lors de la culture.

Tuberculoses hématogènes

Miliaire cutanée

Elle survient sur des terrains immunodéprimés à la suite d'une dissémination hématogène à partir d'un foyer tuberculeux. Il s'agit d'une éruption diffuse faite de papules et de vésiculo-pustules.

Gommes tuberculeuses

Elles comprennent les gommes d'origine hématogène ou abcès tuberculeux métastatiques chez les sujets porteurs d'une tuberculose pulmonaire ou viscérale et les scrofulodermes.

Il s'agit de tuméfactions multiples qui vont évoluer vers un ramollissement, une ulcération puis un stade de cicatrisation. Elles sont situées sur le tronc et les membres.

Tuberculoses secondaires d'origine endogène

Scrofulodermes

Ils constituent plus de la moitié des tuberculoses cutanées rencontrées en Afrique du Nord. C'est l'extension à la peau d'une adénite ou d'une ostéo-arthrite d'origine tuberculeuse. Ils siègent électivement au niveau du cou (écrouelles) et des membres.

Ils donnent des cicatrices rétractiles. Le diagnostic est cliniquement facile. La mise en évidence du BK est parfois possible.

Histologiquement, on note un aspect tuberculoïde avec caséification marquée du derme profond.

Tuberculose végétante

Elle est exceptionnelle. Il existe deux formes : l'une correspond à une expression sévère d'un scrofuloderme et l'autre se présente sous l'aspect d'une tumeur exophytique.

Tuberculose péri-orificielle

Elle est exceptionnelle et responsable d'un ulcère superficiel riche en BK.

Tuberculides

Il s'agit de rares formes de tuberculose cutanée non bacillaire. Elles comportent des lésions micropapuleuses du tronc ou lichen scrofulosorum et des lésions papuleuses ou papulonécrotiques des membres.

Elles s'observent chez les sujets porteurs d'un foyer tuberculeux pulmonaire ou extra-pulmonaire et seraient dues à la fois à un phénomène d'hypersensibilité de type Arthus, puis d'hypersensibilité retardée dans un second temps.

L'érythème noueux et l'érythème induré de Bazin sont des dermohypodermites nodulaires dont la tuberculose n'est qu'une des étiologies possibles.

Intérêt de la *Polymerase Chain Reaction* (PCR). La PCR est une technique rapide pour mettre en évidence le BK dans les formes paucibacillaires. Mais, elle a ses limites : pas toujours sensible ni spécifique (distinction entre *M. tuberculosis*, *M. bovis* et *M. africanum* difficile à réaliser)

TRAITEMENT

Toute tuberculose cutanée doit faire pratiquer une enquête épidémiologique et une recherche de foyers viscéraux.

Le traitement fait d'emblée appel à la polychimiothérapie pour éviter la survenue de résistances.

Le traitement de la tuberculose cutanée est le même que celui de la tuberculose pulmonaire et fait appel à l'association de rifampicine (10 à 20 mg /kg/j), de l'isoniazide (5 à 10 mg/kg/j), de pirazinamide (15 à 30 mg/kg/j), d'éthambutol (15 à 25 mg/kg /j) pendant 2 mois, puis de rifampicine et d'isoniazide pendant 4 mois.

En cas d'immunodéficience acquise (sida principalement), l'antibiothérapie sera alors prolongée (9 à 12 mois) en surveillant la survenue d'effets indésirables.

CONCLUSION

La rentabilité des examens diagnostiques n'est pas toujours bonne et on est parfois amené à effectuer une polychimiothérapie à la fois à titre diagnostique et thérapeutique.

MYCOBACTÉRIOSES ATYPIQUES

Les mycobactéries atypiques sont présentes dans les sols humides, les plantes, les animaux terrestres et aquatiques, les eaux ; elles ne sont jamais source de contamination interhumaine.

L'inoculation à la peau se fait à l'occasion d'une effraction cutanée ou secondairement par voie lymphatique ou hématogène.

L'atteinte des ganglions, des os et des viscères est possible. Les formes disséminées sont l'apanage des sujets immunodéprimés (VIH).

Le granulome des piscines est la forme clinique la plus fréquente. Il est dû à *Mycobacterium marinum* ou *Mycobacterium balnei*. Ces mycobactéries sont pathogènes pour l'homme et le poisson.

Mycobacterium marinum peut être responsable de petites épidémies chez les baigneurs en piscine, en rivière, en lac et même en mer. Il peut également être responsable de lésions sporadiques chez des sujets possédant un aquarium (maladie des aquariums) ou lors de contact avec des eaux souterraines et des boues.

L'infection survient typiquement trois semaines après le contact sur une peau préalablement lésée. On constate une papule cuivrée lupoïde ou un nodule violacé plus ou moins verruqueux, ulcéreux et inflammatoire sur les mains, les coudes, les pieds, les genoux voire le visage. Il peut exister plusieurs lésions en chapelet. Il n'y a pas d'adénopathie

satellite. L'évolution est prolongée, parfois lentement régressive. Le diagnostic est fait grâce à l'histologie cutanée qui met en évidence un granulome tuberculoïde avec une coloration de Ziehl négative. Une partie du fragment cutané prélevé est mise en culture, ce qui permet d'isoler la mycobactérie et de réaliser un antibiogramme.

Le traitement fait appel en premier lieu à une cycline (minocycline 200 mg/j). En cas de résistance ou de lésions cutanées multiples ou d'atteinte extracutanée, plusieurs associations pourront être proposées : rifampicine (300 à 600 mg/j) ± clarithromycine (1 g/j) ± minocycline (200 mg/j), ou doxycycline.

Mycobacterium chelonei, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium flavescens peuvent être responsables d'infections compliquant des séances de mésothérapie. La mycobactérie est alors responsable de gommes multiples siégeant dans les territoires d'une inoculation, sans adénopathie satellite.

Mycobacterium ulcerans ou Mycobacterium buruli est responsable de l'ulcère de Buruli ou de Bairnsdale (Australie). Il s'agit d'un vaste ulcère nécrotique indolent qui se complique d'atteintes ostéo-articulaires mutilantes et voire même de décès.

Mycobacterium avium-intracellulare est actuellement surtout responsable de lésions chez des sujets immunodéprimés particulièrement ceux infectés par le VIH.

Mycobacterium kansasii est responsable de lésions multiples et polymorphes, surtout chez les sujets immunodéprimés.

Ont été également isolés, surtout au cours d'états d'immuno-suppression, *Mycobacterium szulgai*, *M. gordonae*, *M. haemophilum*, *M. scrofulaceum*.

Le traitement des mycobactérioses atypiques opportunistes fait appel à l'exérèse des lésions accessibles et surtout à une polychimiothérapie guidée par les antibiogrammes (sont à envisager différentes associations avec clarithromycine, amikacine, rifampicine, éthambutol, isoniazide, quinolone, minocycline, azithromycine, cotrimoxazole).

LÈPRE OU MALADIE DE HANSEN

La lèpre est une maladie infectieuse chronique due à *Mycobacterium leprae*.

La lèpre se voit en Europe chez les sujets ayant fait un long séjour en pays d'endémie : Afrique, Inde et Asie du Sud-Est, Pacifique, Amérique Centrale et du Sud, Espagne, Portugal.

La maladie est souvent acquise dans l'enfance par des contacts directs favorisés par des mauvaises conditions d'hygiène.

Il s'agit d'une maladie exclusivement humaine. La porte d'entrée des bacilles est la peau, mais une contamination par voie respiratoire est possible.

M. leprae est non cultivable mais inoculable à certains animaux.

Les manifestations cliniques de la maladie dépendent de la réponse immunitaire de l'individu.

Après un contact avec *M. leprae*, la plupart des sujets ne feront pas de maladie ou guériront spontanément d'une petite lésion.

On décrit deux pôles au spectre de la lèpre : le pôle T ou tuberculoïde qui correspond à une forte immunité cellulaire et le pôle L ou lépromateux qui correspond à une faible résistance aux bacilles. Entre les deux, il existe des formes intermédiaires ou « *borderline* ». Il peut s'agir de formes penchant plus vers le versant tuberculoïde (forme borderline tuberculoïde ou BT) ou plus vers le versant lépromateux (forme borderline lépromateuse ou BL).

MANIFESTATIONS CUTANÉES

Dans la lèpre tuberculoïde et dans la lèpre *borderline* tuberculoïde, il existe souvent peu de lésions. Celles-ci sont à type de macules ou de papules à limites bien nettes d'aspect ovalaire, voire arciforme. Elles sont infiltrées en périphérie. Elles ont tendance à être achromiques et hypo-esthésiques. Il existe une hypertrophie asymétrique des troncs nerveux et éventuellement des lésions neurologiques responsables de troubles sensitifs et trophiques.

Dans ces formes, la recherche de bacilles au niveau du mucus nasal et du frottis cutané est soit négative, soit très faiblement positive.

L'histologie révèle un infiltrat tuberculoïde constitué de nombreux lymphocytes, de cellules épithélioïdes et de cellules géantes surtout périannexielles.

La réaction de Mitsuda (ou intradermo-réaction à la lépromine) est très positive, mais sa réalisation est actuellement abandonnée. Une PCR peut être effectuée dans certains laboratoires spécialisés.

Dans la lèpre lépromateuse et dans la lèpre *borderline* lépromateuse, les lésions cutanées sont à type de maculo-papules, de plaques ou de nodules, érythémateux, mal limités. Elles prédominent souvent sur le visage et aux extrémités. Il y a peu ou pas de troubles sensitifs.

À ces lésions cutanées, s'associe une infiltration des muqueuses et des cartilages. Il existe parfois des lésions oculaires et une polyadénopathie.

L'hypertrophie des nerfs est modérée. Les troubles de la sensibilité sont peu importants, il n'existe pas de troubles trophiques.

La recherche de bacilles acido-alcoolorésistants (Ziehl positif) est très fortement positive sur le mucus nasal et le frottis cutané. Ces bacilles sont isolés ou groupés en globi.

L'histologie révèle un infiltrat histiocytaire avec de nombreuses cellules de Virchow (histiocytes spumeux). Il y a peu de lymphocytes. On retrouve à l'histologie les bacilles en amas.

Pour faire un diagnostic de lèpre, il faut donc confronter les constatations cliniques, les résultats histologiques (biopsie cutanée), bactériologiques (positivité ou non de la recherche des bacilles au niveau du mucus nasal, des lobes auriculaires et des lésions cutanées) et immunologiques (intradermoréaction à la tuberculine).

Au cours de l'évolution, on peut constater la survenue d'états réactionnels, qui sont des réactions inflammatoires secondaires à des modifications de l'immunité.

On en distingue deux types.

• Des réactions de réversion ou réactions de type 1 : il s'agit de réactions spontanées ou sous traitement qui témoignent d'une amélioration de l'immunité cellulaire avec évolution de la maladie vers le pôle tuberculoïde. Cette réaction comprend une tuméfaction inflammatoire des lésions cutanées préexistantes et des névrites aiguës qui doivent être traitées de toute urgence (corticothérapie générale et éventuellement traitement chirurgical).

• Des réactions de type 2 : elles correspondent à l'érythème noueux lépreux. Elles s'observent chez les patients atteints de lèpre lépromateuse ou *borderline* lépromateuse (à complexes immuns) souvent en début de traitement. L'érythème noueux lépreux correspond à une vascularite et se manifeste cliniquement par des nodules dermo-hypodermiques disséminés dans un contexte de fièvre, d'altération de l'état général, de douleurs diffuses avec un syndrome inflammatoire biologique. Dans certains cas, il peut exister une névrite aiguë, une orchite, une iridocyclite, une polyarthrite, une glomérulonéphrite. Le thalidomide en est le traitement.

TRAITEMENT

La lèpre multibacillaire nécessite une polychimiothérapie. On peut proposer l'association quotidienne de rifampicine (600 mg/j), de dapsone (Disulone®) (100 mg/j) et de clofazimine (100 mg/j). La clofazimine peut être remplacée par l'éthionamide, mais ce dernier est hépatotoxique et à surveiller. Le traitement dure 12 mois.

En pays d'endémie, l'OMS propose la prise quotidienne de 100 mg de dapsone et de 50 mg de clofazimine associée à la prise mensuelle

de 600 mg de rifampicine, de 300 mg de clofazimine pendant 12 à 24 mois.

Dans les formes tuberculoïdes, on peut proposer l'association de deux antibacillaires (rifampicine et dapsone ou rifampicine-clofazimine) jusqu'à guérison clinique (6 à 18 mois).

En cas de résistance et/ou d'allergie, on peut utiliser : ofloxacine, ciprofloxacine, minocycline, clarithromycine.

Les réactions de réversion nécessitent une corticothérapie générale (0,5 à 1 mg/kg/j en traitement d'attaque).

L'érythème noueux lépreux répond très bien au thalidomide à la posologie de 400 mg/j pendant 2 à 4 jours, puis diminuée à 100 mg/j.

Les troubles ophtalmologiques et neurotrophiques seront traités spécifiquement.

Les patients devront être surveillés régulièrement pour vérifier la bonne prise du traitement et déceler éventuellement des complications, suivre l'évolution neurologique et traiter les éventuelles séquelles.

Chapitre 31

Mycoses superficielles

S. Goettmann et S. Belaïch

MYCOSES DERMATOPHYTIQUES

Les dermatophytes sont des champignons filamenteux ; trois genres (*Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum*) sont responsables d'infections de la peau et des phanères ; les dermatophytes ont une affinité particulière pour la kératine, donc ne provoquent pas d'atteinte muqueuse.

DERMATOPHYTIES DE LA PEAU GLABRE

L'aspect clinique le plus caractéristique est celui d'une ou plusieurs plaques érythémateuses, squameuses, d'extension centrifuge à bordure vésiculeuse et/ou squameuse avec tendance à la guérison centrale, la confluence de plusieurs éléments donnant souvent des aspects polycycliques.

Cette dermatose, de siège ubiquitaire (visage, tronc, membres) pouvant se rencontrer à tout âge, peut être plus ou moins profuse, allant d'un élément à une multitude et peut se transmettre de l'animal à l'homme (chat, chien) ou avoir une contamination inter-humaine, toutes les espèces de dermatophytes pouvant en être responsables.

La dermatophytie inguinale est le plus typique des intertrigos dermatophytiques. *Trichophyton rubrum*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton interdigitale* en sont les agents les plus couramment responsables.

Il s'agit d'une plaque érythémateuse, parfois finement squameuse, à bordure vésiculeuse et/ou squameuse d'extension centrifuge débutant

dans le pli inguinal et s'étendant vers la racine de la cuisse, débordant parfois sur les organes génitaux, la région interfessière ; avec le temps il existe une tendance à la guérison centrale avec aspect moins inflammatoire.

Le diagnostic différentiel peut se poser avec un intertrigo inguinal candidosique d'allure clinique différente (atteinte du fond du pli, symétrie des lésions par rapport au pli, maculo-pustules à distance de la plaque principale, aspect souvent fissuraire du pli) ou avec un érythrasma qui réalise une plaque couleur chamois sans bordure vésiculeuse et prenant une fluorescence rouge corail en lumière de Wood. La dermatophytie inguinale doit faire rechercher un intertrigo interorteils associé (qui peut être la source de contamination). Elle est plus fréquente chez l'homme.

Les dermatophyties des extrémités (région palmo-plantaire) : les dermatophytes qui en sont le plus souvent responsables sont : *Trichophyton rubrum, Trichophyton interdigitale, Epidermophyton floccosum* et *Trichophyton mentagrophytes*.

L'atteinte des pieds est plus fréquente que celle des mains, favorisée par l'humidité, la chaleur, la macération.

L'aspect le plus caractéristique est représenté par un intertrigo interorteils souvent des 3e et 4e espaces avec fissure du fond des plis, érythème, desquamation ; certaines formes sont plus profuses, atteignant également les plis sous-digitaux, la plante et la face latérale des pieds, avec aspect érythémateux et dyshidrosiforme. Les lésions sont parfois vésiculeuses, les vésicules laissant après rupture de petites lésions érythémateuses bordées d'une collerette desquamative.

Au niveau des mains il s'agit le plus souvent de lésions érythémato-squameuses des paumes. Le diagnostic est confirmé par un prélèvement mycologique qui permet d'identifier le champignon responsable (rendu de l'examen direct en 1 à 3 jours, culture sur milieu de Sabouraud en 3 à 4 semaines)

Le traitement des dermatophyties de la peau glabre fait en général appel à un simple traitement local, c'est-à-dire à l'application uni- ou biquotidienne (selon les molécules) d'un topique antifongique imidazolé dont la forme galénique sera adaptée à la localisation de la dermatophytose. La ciclopiroxolamine (Mycoster®) est également efficace. Un traitement de trois semaines à un mois est en général suffisant. Dans les formes cutanées profuses on y associe un traitement per os par Griséfuline®.

DERMATOPHYTIES UNGUÉALES

Beaucoup plus fréquentes au niveau des ongles des pieds que des ongles des mains, les dermatophyties unguéales sont le plus souvent dues à *Trichophyton rubrum*.

La symptomatologie clinique peut se traduire par un épaississement de l'ongle (pachyonychie et/ou hyperkératose sous-unguéale), une onycholyse (décollement de l'ongle), le plus souvent associée à une hyperkératose sous-unguéale jaunâtre, friable, à des leuconychies (taches blanches) ou encore à des plages jaunâtres de la tablette unguéale (Photo 31-1).

Elles compliquent souvent l'évolution d'un intertrigo.

Le prélèvement mycologique sera réalisé de façon proximale, c'est-à-dire à la jonction ongle sain ongle pathologique ; il est **indispensable** avant la mise en route du traitement.

Les dermatophytes peuvent également donner des onychopathies des ongles des mains avec une symptomatologie pouvant associer hyperkératose sous-unguéale, destruction de la tablette unguéale, leuconychies. Il peut exister des associations de dermatophyties des ongles des mains et des pieds (exemple : « *one hand two feet* », syndrome à *Trichophyton rubrum* avec atteinte de tous les ongles d'une seule main et de tous les ongles des deux pieds).

Le traitement des onychomycoses à dermatophytes a été révolutionné par l'apparition de la terbinafine (Lamisil® et ses génériques) à la posologie de 1 cp à 250 mg/j et, en association à un traitement local par amorolfine (Locéryl®) ou ciclopirolamine (Mycoster®) sous forme de vernis, cette molécule donne d'excellents résultats. Parfois, il est justifié dans les localisations aux orteils, d'associer cette thérapeutique orale à une avulsion unguéale chimique ou chirurgicale.



Photo 31-1 **Onychomycose.**

Le traitement par terbinafine est de 6 semaines à 3 mois pour les ongles des mains, de 3 à 6 mois pour les ongles des pieds.

DERMATOPHYTIES DU CUIR CHEVELU : LES TEIGNES
(PHOTO 31-2)



Photo 31-2 **Teigne.**

Plusieurs types de teignes peuvent se rencontrer.

Teignes tondantes

Elles peuvent être microsporiques (*Microsporon canis, Microsporon audouini…*). Atteignant les enfants d'âge scolaire, la dermatose est représentée par l'existence de plaques éparses érythémato-squameuses alopéciques sur lesquelles tous les cheveux sont

cassés à quelques millimètres de leur émergence ; il existe en général quelques plaques de diamètre moyen (autour de 5 cm). Le prélèvement mycologique obligatoire permet de confirmer le diagnostic et d'identifier l'agent pathogène.

Elles peuvent être trichophytiques, dues à *Trichophyton tonsurans, violaceum, ochraceum*. Atteignant également les enfants d'âge scolaire, elles sont un peu moins contagieuses et se présentent sous la forme de petites plaques d'un à deux centimètres de diamètre où les cheveux se cassent à leur émergence.

Teignes microsporiques et trichophytiques : lorsqu'on les laissait évoluer avant l'ère des antifongiques, ces teignes guérissaient le plus souvent à la puberté sans laisser de lésions cicatricielles.

Favus

Le favus rencontré en Afrique du Nord est surtout dû à *Trichophyton schonleinii*. Il se caractérise par le godet favique, lésion d'environ un centimètre de diamètre, jaunâtre, cupuliforme, périfolliculaire ; les godets voisins peuvent communiquer ; les cheveux en regard se cassent à quelques centimètres de leur émergence.

L'évolution chronique aboutit à une alopécie cicatricielle définitive ; le favus n'a pas tendance, à l'inverse des teignes tondantes, à guérir à la puberté.

Teignes suppurées

Les teignes suppurées (*Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton verrucosum*…) se rencontrent plutôt en milieu rural où la contamination se fait à partir d'animaux domestiques.

L'homme adulte peut être atteint au niveau de la barbe.

Les lésions sont caractérisées par des placards érythémato-squameux arrondis, prurigineux qui deviennent inflammatoires, gonflés et couverts de pustules folliculaires, laissant sourdre un pus jaunâtre ; des adénopathies sont possibles.

L'évolution en l'absence de traitement se fait vers la guérison, mais avec une séquelle qui peut être cicatricielle et alopécique.

Traitement des teignes

Le traitement des teignes fait appel à l'association d'un traitement per os (Griséfuline®) plus prolongé que pour les dermatophytoses de la peau glabre (minimum de 2 mois). La terbinafine est réservée aux contre-indications ou aux échecs de la griséofulvine. Ce traitement doit être associé à un traitement local (imidazolé, ciclopiroxolamine

topique). La durée du traitement varie en fonction de l'évolution et l'efficacité est surveillée.

Le dépistage de sujets contact (teignes à transmission interhumaine) ou d'un animal contact (teignes d'origine animale) est nécessaire pour un éventuel traitement.

CANDIDOSES

Affections cutanées et muqueuses, les candidoses sont dues à des champignons levuriformes du genre *Candida*.

Candida albicans est l'espèce pathologique la plus souvent impliquée chez l'homme.

Il faut cependant souligner que cette levure est un hôte normal des muqueuses et de la peau altérée, qui devient pathogène en raison, soit de facteurs locaux (pH acide, humidité, macération), soit de facteurs généraux qui modifient l'écologie cutanéo-muqueuse (diabète, grossesse, œstrogènes, antibiotiques).

Il faut surtout insister sur le rôle des déficits immunitaires et principalement du sida qui a fait augmenter la fréquence des candidoses digestives, notamment œsophagiennes.

CANDIDOSES MUQUEUSES

Candidoses buccales

Le *Candida* peut atteindre un, plusieurs ou tous les segments du tube digestif. *La perlèche*, inflammation des commissures labiales, d'étiologies variées, peut être en rapport avec le développement du *Candida albicans*. Elle se présente sous forme d'une fissure du fond du pli qui est rouge et macéré.

La stomatite candidosique ou *muguet* peut atteindre l'ensemble de la cavité buccale ou être limitée aux gencives, au palais, à la langue, à la muqueuse jugale. Elle se caractérise par une rougeur congestive de la muqueuse qui devient sèche, vernissée puis va se recouvrir de taches blanchâtres que l'on a comparées à du lait caillé.

Cette forme clinique est classiquement l'apanage du vieillard et du nourrisson. Elle est aujourd'hui particulièrement fréquente chez le sujet infecté par le VIH (si le taux de CD4 < $200/mm^3$) où elle est souvent associée à une candidose digestive, en particulier œsophagienne.

Candidoses génitales

Elles peuvent être transmises sexuellement, souvent gênantes par le prurit qu'elles entraînent.

Elles doivent faire rechercher de façon systématique un diabète sous-jacent.

Chez la femme, c'est le tableau d'une vulvo-vaginite qui peut s'accompagner d'une urétrite. Les différentes parties de la vulve sont érythémateuses, œdématiées et se recouvrent de petites lésions érosives post-vésiculo-pustuleuses. Le vagin est le siège des mêmes altérations avec présence d'amas blanchâtres comparables à ceux du muguet.

Chez l'homme, on peut observer une *balanite* ou une *balano-posthite* qui s'associent parfois à une urétrite.

L'affection débute dans le sillon balano-préputial ou sur le gland par des vésiculo-pustules qui surviennent sur une muqueuse érythémateuse. Ces éléments laissent place à des érosions qui peuvent atteindre le prépuce et l'anneau préputial entraînant alors souvent un phimosis.

CANDIDOSES DES PLIS

L'atteinte des plis se traduit par un aspect érythémateux et suintant du fond des plis. Cet érythème mal limité s'accompagne de quelques pustules en périphérie (*voir* Chapitre 8).

La localisation interfessière et péri-anale est d'origine digestive. Les localisations inguinales, sous-mammaires, axillaires, sont retrouvées surtout chez le sujet obèse.

La localisation interdigito-plantaire représente le plus fréquent des intertrigos candidosiques.

Le quatrième espace est le plus souvent atteint mais les autres plis interorteils peuvent être lésés ensuite.

Sur la main, c'est électivement le troisième espace qui est le siège d'une candidose, en raison du caractère plus fermé de l'espace qui favorise la macération (fréquence chez la ménagère, ou tout sujet dont les mains sont fréquemment dans l'eau).

Candidoses unguéales

Candida albicans peut entraîner un onyxis qui est en général associé à un périonyxis inflammatoire.

La main est atteinte de façon élective.

L'affection débute par un gonflement de la zone péri-unguéale. Ce gonflement est érythémateux, parfois suppuré et pris à tort, quelquefois, pour un panaris staphylococcique. L'atteinte de l'ongle est secondaire,

se traduisant par un décollement d'un bord latéral et l'apparition d'un enduit jaune verdâtre.

Cette lésion unguéale peut être confondue avec une atteinte à pyocyanique qui donne également une coloration jaune verdâtre. Il faut savoir que les deux atteintes (*Candida* et pyocyanique) peuvent être associées.

Soulignons que ces formes cliniques bénignes, superficielles des candidoses, peuvent se compliquer, réalisant soit le tableau du granulome moniliasique chronique, soit celui de septicémie à *Candida albicans*, qui surviennent principalement chez les sujets immunodéprimés ou les héroïnomanes.

DIAGNOSTIC

Le prélèvement mycologique mettra en évidence à l'examen direct des levures et après culture sur milieu de Sabouraud des colonies blanchâtres très caractéristiques qui surviennent après 48 h. C'est leur grand nombre qui témoignera du caractère pathogène du *Candida*.

TRAITEMENT

Le traitement des candidoses (*voir* Chapitre 40) reposera dans la règle sur des médications locales : nystatine, amphotéricine B, imidazolés, aussi bien dans les formes buccales que génitales. Le traitement per os est indispensable en cas de foyer digestif : nystatine ou amphotéricine B.

Dans les candidoses bucco-œsophagiennes au cours de l'infection par le VIH, c'est le fluconazole per os qui est employé.

L'atteinte unguéale des doigts réagit très bien aux traitements locaux.

PITYRIASIS VERSICOLOR

Mycose superficielle, faite de macules de couleur variable, finement squameuses dues à une levure, *Malassezia furfur*, assimilée aujourd'hui au *Pityrosporum orbiculare*.

Très fréquente dans les deux sexes, généralement non prurigineuse, elle a comme caractéristique sa récidive à répétition chez certains sujets. Sa contagiosité est faible.

Dans la forme pigmentée, le début se fait par des macules périfolliculaires, finement squameuses qui peuvent confluer en placards à contours géographiques. Leur couleur varie du jaune au brun. Les lésions prédominent sur le tronc, la racine des membres supérieurs, respectent le plus souvent le visage, mais atteignent volontiers la nuque, l'abdomen, voire le pubis ou les membres inférieurs. Le grattage à la curette ramène de fines squames (signe du copeau).

L'examen en lumière de Wood donne une fluorescence verte qui permet de détecter l'étendue des lésions.

Dans la forme achromique, les taches blanches sont dues à l'inhibition des mélanosomes par les enzymes sécrétées par les levures.

Le diagnostic différentiel se pose avec le vitiligo et les eczématides achromiantes (*voir* Chapitre 13).

C'est dans cette forme que le signe du copeau et l'examen en lumière de Wood sont les plus utiles pour le diagnostic. Un « scotch test » lu au microscope montre en cas de doute les spores évocatrices du diagnostic.

Le traitement repose sur des thérapeutiques locales qui doivent s'efforcer de traiter l'ensemble du tégument, ce qui explique l'utilisation de sprays ou de solutions : (imidazolés en spray ou en solution, Amycor® solution, Kétoderm® gel moussant) avec un temps de contact d'au moins 15 minutes.

Les formes récidivantes doivent être traitées localement avec la reprise du schéma initial.

Chapitre 32

Dermatoses virales

C. Picard-Dahan

HERPÈS CUTANÉO-MUQUEUX

L'herpès cutanéo-muqueux est une maladie virale due au virus *Herpes simplex* (HSV) dont il existe deux types antigéniques différents HSV-1 et HSV-2. Cette infection virale se caractérise par sa fréquence et sa bénignité dans la majorité des cas.

Le virus reste à l'état latent dans l'organisme après la primo-infection. Il est capable de se multiplier à nouveau lors d'épisodes de réactivation (récurrence).

On dispose actuellement de l'aciclovir et du valaciclovir, médicaments actifs dans les poussées, mais qui ne suppriment pas le portage chronique du virus.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La transmission est strictement interhumaine.

Le virus est largement répandu dans la population. Dans les pays développés, la séroprévalence HSV-1 est de 40 à 65 % entre 20 et 40 ans. En France, la séroprévalence HSV-2 est de 17 % à partir de 35 ans.

HSV-1

Le virus est transmis par contact direct avec le liquide vésiculaire ou la salive.

La primo-infection survient tôt dans l'enfance, surtout entre 1 et 3 ans, rarement à l'âge adulte. Plus de la moitié des adultes ont fait une primo-infection (symptomatique ou asymptomatique).

La contamination peut se faire de façon indirecte par le biais d'instruments souillés ou d'objets contaminés (herpès digital d'un soignant).

HSV-2

La primo-infection à HSV-2 survient après un rapport sexuel. C'est une infection sexuellement transmissible.

L'HSV-2 joue un rôle de premier plan dans l'herpès néonatal (1 pour 10 000 naissances). Cet herpès fait suite à la contamination de l'enfant par les sécrétions vaginales de la mère atteinte d'herpès génital durant l'accouchement.

Donc l'HSV-1 affecte plus particulièrement la partie supérieure du corps et l'HSV-2 est responsable d'herpès génital. Il faut savoir cependant que cette distinction est théorique et qu'HSV-1 peut être responsable d'herpès génital et HSV-2 d'herpès labial.

PHYSIOPATHOLOGIE

Herpes simplex virus est un virus à ADN appartenant à la famille des *Herpes viridae*, de même que le virus varicelle-zona, le cytomégalovirus, et le virus d'Epstein-Barr.

Au cours de la primo-infection, le virus pénètre dans l'organisme par la peau, la muqueuse buccale ou la muqueuse génitale. Il se multiplie localement, sans traduction clinique le plus souvent, ou bien se manifeste par l'apparition de vésicules.

Que la primo-infection soit asymptomatique ou non, le virus se localise ensuite dans le ganglion du nerf sensitif périphérique correspondant au territoire de la primo-infection.

L'infection latente est susceptible de se réactiver de façon intermittente, et cela malgré la présence d'anticorps antiherpétiques circulants. Le virus gagne par voie axonale centrifuge le territoire cutané correspondant. Il se multiplie localement et est à nouveau responsable d'une éruption vésiculeuse, mais peut également n'entraîner aucune symptomatologie (excrétion virale asymptomatique). L'éruption de la récurrence est en général moins intense que celle de la primo-infection.

Le nombre et l'intensité des épisodes de récurrence varient considérablement d'un sujet à l'autre. Les facteurs déclenchants de cette récurrence sont multiples : traumatisme, exposition solaire, infection bactérienne, prise médicamenteuse, stress, fatigue, règles…

DIAGNOSTIC CLINIQUE

Primo-infection herpétique (Photo 32-1)

Formes inapparentes

Ce sont les plus fréquentes.

Gingivostomatite aiguë de l'enfant

Elle est due à HSV-1. Elle survient le plus souvent entre 6 mois et 3 ans.

L'incubation est de 6 jours en moyenne.

Elle se manifeste par une éruption vésiculeuse cutanéo-muqueuse. Sur la muqueuse buccale on note des érosions et des ulcérations douloureuses, polycycliques, couvertes d'un enduit blanchâtre. Sur la zone péri-buccale, on remarque des vésicules groupées en bouquet. L'enfant est fébrile avec une température à 39 °C, asthénique, dysphagique. Il existe des adénopathies multiples. L'évolution est favorable en une quinzaine de jours.



Photo 32-1 **Primo-infection herpétique.**

Primo-infection génitale

Elle survient chez l'adulte jeune et est due à HSV-2 ou HSV-1. Chez la femme, elle réalise une vulvovaginite aiguë avec de multiples vésicules rapidement rompues sur les grandes et les petites lèvres qui sont œdématiées. Il existe des signes fonctionnels importants avec douleurs, sensations de brûlures, dysurie et parfois rétention d'urine. Des signes généraux (fièvre, myalgies…) sont rapportés dans 30 à 70 % des cas. Il existe des adénopathies inguinales sensibles.

Chez l'homme, le tableau est celui d'une balanite aiguë vésiculeuse souvent moins douloureuse et sensible que chez la femme. Elle est responsable d'érosions polycycliques.

Autres localisations de la primo-infection

Au niveau oculaire, elle réalise une kératoconjonctivite unilatérale aiguë avec quelques vésicules visibles sur les paupières œdématiées et adénopathie satellite.

La primo-infection peut en fait se localiser sur n'importe quelle zone du tégument. Elle peut être discrète, évoquant une récurrence, ou plus étendue pouvant parfois faire discuter un zona. Sur un doigt, elle peut prendre l'aspect d'un panaris staphylococcique.

Herpès récurrent

Seulement 10 % des sujets infectés par *Herpes simplex* feront une récurrence.

Très souvent, après un facteur déclenchant, survient la phase prodromique : sensations de cuisson, picotement, prurit localisé. Elle précède de quelques heures ou d'un à deux jours l'éruption de vésicules regroupées en bouquet sur une base érythémateuse. Les lésions ensuite se dessèchent pour laisser place à des croûtes et disparaissent sans cicatrice. La récurrence dure cinq à dix jours.

L'herpès récurrent est situé à des endroits divers mais habituellement la localisation reste identique chez un malade pour un type de virus.

- Pour l'HSV-1, les localisations les plus fréquentes sont l'herpès labial, nasal, narinaire, jugal ou la stomatite herpétique.
- Pour l'HSV-2, l'herpès est génital, fessier ou péri-anal.

L'herpès oculaire récidivant (dû à l'HSV-1) peut être grave par la survenue d'ulcérations répétées de la cornée. Il existe un risque de kérato-uvéite pouvant conduire à la cécité. La nécrose aiguë de la rétine est une complication majeure, responsable de cécité. Chez l'immunodéprimé, les récurrences herpétiques sont fréquentes, souvent atypiques, parfois disséminées, d'évolution prolongée.

L'herpès génital récurrent est sexuellement transmissible et entrave parfois de façon importante la vie sexuelle. Il expose à des risques lors de la grossesse.

Formes cliniques graves d'herpès

Herpès du nouveau-né

Il est rare mais grave. Il justifie des mesures préventives pendant la grossesse et lors de l'accouchement. Le risque d'herpès néonatal est plus élevé si la mère souffre d'une primo-infection que d'une récurrence. Le risque est également plus important si la femme a des lésions cliniques.

La contamination est due le plus souvent à HSV-2 :

– avant la naissance, contamination par voie transplacentaire ou par voie ascendante avec une incidence élevée avant la 20e semaine d'avortement spontané, d'enfant mort-né, de malformation congénitale, d'hydrocéphalie, de choriorétinite. Après la 20e semaine, risque de prématurité, de retard de croissance intra-utérine ;

– au cours de l'accouchement, contamination par contact direct avec la filière génitale infectée. La prévention est difficile car le virus peut persister au niveau du col de façon asymptomatique.

La contamination est parfois due à HSV-1 pendant les premiers jours de la vie (herpès buccal de la mère…).

L'herpès néonatal se manifeste entre le 5e et le 17e jour de vie chez des enfants nés le plus souvent prématurément. Il associe des lésions cutanéo-muqueuses, une méningo-encéphalite, une atteinte viscérale disséminée (hépatique, oculaire, pulmonaire, digestive). Le diagnostic autrefois fatal a été modifié par l'aciclovir, mais des séquelles neurologiques et oculaires sont fréquentes chez les survivants.

Herpès de l'atopique

L'atopique a une sensibilité particulière pour certains virus (HSV, poxvirus…).

Il peut s'agir :

– d'une primo-infection herpétique sévère, le plus souvent à type de gingivo-stomatite ;

– d'une récurrence herpétique localisée avec des vésicules profuses sur des placards eczématisés ;

– d'une pustulose varioliforme de Kaposi-Juliusberg. Cette complication survient plus souvent lors d'une primo-infection que lors d'une récurrence. Elle se manifeste par de nombreuses vésicules qui deviennent nécrotiques et hémorragiques, d'abord localisées, puis étendues à tout

le tégument dans un contexte d'altération sévère de l'état général avec hyperthermie. Il s'agit d'une complication rare qui était autrefois mortelle. Le pronostic a été transformé par les médicaments antiviraux.

Herpès de l'immunodéprimé

Il est souvent plus grave que l'herpès classique, que l'immunodépression soit congénitale ou acquise.

Les lésions cutanées sont plus étendues, plus disséminées, plus longues à cicatriser, elles prennent parfois des aspects nécrotiques chroniques et destructeurs. La surinfection bactérienne est fréquente. Il faut craindre une dissémination viscérale de l'infection herpétique (atteinte hépatique, pulmonaire, œsophagienne ou neurologique).

Encéphalite herpétique

Elle est essentiellement observée au cours des primo-infections, mais peut survenir lors d'une récurrence. Elle débute brutalement par de la fièvre et des signes encéphalitiques. Le pronostic est encore sévère, malgré les médicaments antiviraux.

Herpès greffé sur une autre dermatose

L'herpès peut surinfecter une dermatose évolutive surtout lorsqu'elle est érosive.

DIAGNOSTIC PARACLINIQUE

Le diagnostic d'herpès est le plus souvent facile cliniquement mais parfois, il faut s'aider :

– de la culture du virus (elle est facile mais la fragilité du virus impose des précautions de prélèvement et de transport). L'effet cytopathogène se manifeste en 24 à 48 heures. Le typage de l'HSV peut être réalisé par des techniques immunomorphologiques ;

– la mise en évidence d'antigènes viraux peut se faire par immunofluorescence ou méthode ELISA. Ce sont des techniques avec une spécificité de 85 à 95 % et une sensibilité de 75 à 100 % ;

– la détection du génome par PCR est la technique la plus sensible mais n'est pas à utiliser en routine ;

– le cytodiagnostic de Tzanck (il s'agit de l'examen microscopique de frottis cellulaire prélevé par raclage de vésicules récentes). Il met en évidence un effet cytopathogène sur les kératinocytes, connu sous le nom de dégénérescence ballonisante. Cette technique est simple, rapide, mais non spécifique, car elle ne peut pas différencier l'HSV des autres herpès. Elle est aujourd'hui peu utilisée en pratique ;

– le sérodiagnostic (les tests sérologiques n'ont d'intérêt que dans la primo-infection pour détecter une élévation significative des anticorps à 15 jours d'intervalle et mettre en évidence la présence d'IgM). La sérologie spécifique de type n'a d'utilité que dans le cadre d'études épidémiologiques.

TRAITEMENT

Traitement curatif

Primo-infection herpétique

Primo-infection herpétique génitale. Aciclovir (Zovirax®) par voie orale : 200 mg 5 fois par jour pendant 10 jours ou par voie parentérale 5 mg/kg toutes les 8 heures en IV pendant 7 à 10 jours. Le valaciclovir (Zelitrex®) a une efficacité comparable à 500 mg 2 fois par jour pendant 10 jours.

Gingivostomatite herpétique. Même conduite thérapeutique en sachant qu'une dysphagie importante (avec alimentation impossible) doit conduire rapidement à une prescription parentérale.

Herpès récurrent

Herpès labial récurrent. On prescrit un topique antiseptique. Certains utilisent le Zovirax® crème dermique 5 fois par jour pendant 5 jours, mais il faut savoir que son efficacité n'est pas démontrée.

Herpès génital récurrent. Traitement antiseptique ou en cas de symptomatologie importante, et/ou prolongée Zovirax® 5 comprimés à 200 mg/j pendant 5 jours. Le valaciclovir (1 000 mg par jour en 1 à 2 prises pendant 5 jours) a une efficacité comparable.

Herpès oculaire. Le traitement curatif par antiviraux locaux des kératites épithéliales est aussi efficace que le traitement par aciclovir systémique ou que l'association des deux. Les topiques disponibles sont : l'aciclovir (Zovirax® 3 %), le ganciclovir (Virgan®), l'idoxuridine (Iduviran®) et la trifluridine (Triherpine®, Virophta®). Le valaciclovir peut aussi être utilisé.

Herpès grave

Herpès de l'immunodéprimé : en cas de forme mineure : Zovirax® per os 400 mg 5 fois par jour, Zélitrex® 500 mg 2 fois par jour pendant 5 jours ou en cas de lésions profuses : Zovirax® 5 mg/kg en IV 3 fois par jour pendant 7 à 10 jours. Chez un enfant de moins de 12 ans, la posologie sera de 250 mg/m^2 de surface corporelle 3 fois par 24 heures.

Herpès néonatal : Zovirax® 20 mg/kg/8 h en IV pendant 14 à 21 jours.

Encéphalite herpétique : Zovirax® 10 mg/kg en IV toutes les 8 heures pendant 10 à 14 jours.

Les lésions cutanées ou muqueuses érosives seront traitées également localement par application d'antiseptiques de type chlorhexidine en solution aqueuse.

Traitement préventif

Il faut éviter qu'un atopique ou un nouveau-né soit en contact avec un sujet porteur d'un herpès labial.

L'herpès génital peut être prévenu par des rapports sexuels protégés environ 5 jours en cas de récurrence herpétique.

Un herpès solaire pourra être prévenu par des applications de topique écran total.

Herpès et grossesse. Les femmes à risque doivent être surveillées de façon stricte : examen clinique, prélèvements cervico-vaginaux pour cultures répétées tous les 15 jours, les deux derniers mois de grossesse. Lorsqu'une primo-infection survient le mois précédant l'accouchement, un traitement par aciclovir est recommandé (200 mg × 5 par jour per os) jusqu'à l'accouchement. Lorsqu'elle survient avant le dernier mois, le traitement est le même que pour l'herpès génital en dehors de la grossesse (aciclovir 200 mg × 5 par jour pendant 10 jours per os). En cas de récurrence, le traitement comporte les mêmes modalités qu'en dehors de la grossesse. Chez les femmes ayant eu un premier épisode d'herpès génital pendant la grossesse, il doit être prescrit systématiquement de l'aciclovir per os (400 mg × 3 par jour) à partir de la 36e semaine d'aménorrhée. La césarienne est indiquée en cas de présence de lésions herpétiques pendant le travail. En cas de primo-infection datant de moins d'un mois, sans traitement adapté, la césarienne est discutée. Les examens virologiques peuvent aider à la décision. La césarienne est impérative s'il existe à terme un herpès cliniquement décelable et/ou un examen virologique positif.

Traitement préventif de l'herpès récurrent. Les récidives herpétiques invalidantes justifient un traitement au long cours par le Zélitrex® à la posologie de 500 mg par jour ou par Zovirax® à la posologie de 400 mg 2 fois par 24 heures pendant 6 mois à un an.

Alternatives thérapeutiques

Le foscarnet (Foscarvir®) par voie intraveineuse reste une alternative thérapeutique dans l'encéphalite herpétique, l'herpès néonatal ou l'herpès grave de l'immunodéprimé en cas de résistance à l'aciclovir.

En topique cutané, le Cuterpès® a une efficacité très discutable.

VARICELLE-ZONA

Le virus varicelle-zona (VZV) appartient au groupe des herpèsvirus. C'est un virus à ADN.

La varicelle correspond à la primo-infection (avec existence d'une virémie).

Le zona est une éruption localisée qui témoigne d'une résurgence du virus secondaire à des modifications de la pathogénie de celui-ci et/ou de l'immunité cellulaire de l'hôte.

L'*Herpèsvirus* varicelle-zona persiste à l'état latent dans certaines cellules des ganglions spinaux, durant la vie.

VARICELLE

La varicelle est une infection la plupart du temps bénigne. Elle est très contagieuse.

Épidémiologie

C'est une affection qui atteint les enfants, survenant par petites épidémies dans les familles, les crèches et les écoles.

La contagion se fait principalement par les lésions cutanées et accessoirement par les gouttelettes de salive.

La maladie est contagieuse trois jours avant l'éruption et cesse de l'être trois jours après la sortie des dernières vésicules.

Diagnostic

Formes typiques

• Après une incubation de 14 jours, la phase d'invasion est non spécifique, parfois comportant de la fièvre et un malaise général.

• La phase d'état se caractérise par une éruption faite de vésicules à contenu clair, bordées d'un liseré rouge ; le nombre des lésions est très variable (allant de 2-3 éléments à plusieurs centaines disséminées sur le tégument).

• L'éruption a tendance à débuter au niveau de la tête et du tronc pour atteindre ensuite les membres. L'atteinte du cuir chevelu est habituelle.

• Plusieurs poussées de lésions se succèdent faisant coexister des lésions d'âge différent. Une macule précède la vésicule, le contenu se trouble, la vésicule se flétrit et laisse place à une croûte. Cette séquence dure 8 à 10 jours. La croûte laisse place à une macule pigmentée qui

disparaît en quelques mois. Les lésions varicelleuses laissent une cicatrice déprimée longue ou ovale, essentiellement si elles ont été surinfectées ou traumatisées.

• Au niveau de la muqueuse bucco-pharyngée, on retrouve des petites ulcérations arrondies.

• L'examen clinique note également une fièvre modérée, une polyadénopathie discrète.

Formes cliniques

Formes pauci-symptomatiques : fréquentes, souvent réduites à 1 ou 2 vésicules dans le cuir chevelu.

Varicelle de l'adulte. Elle se rencontre le plus souvent chez les immigrés (Afrique Noire, Asie). Il peut exister des signes généraux intenses (fièvre), une éruption disséminée et une atteinte pulmonaire (pneumopathie varicelleuse). L'évolution est la plupart du temps favorable, sans séquelle pulmonaire.

Varicelle de la femme enceinte. Il existe un risque de transmission de la varicelle au fœtus in utero : possibilité de malformations (au cours du premier trimestre de la grossesse). Au troisième trimestre, la varicelle peut être grave chez la mère du fait du risque d'atteinte pulmonaire.

La varicelle est rare avant l'âge de 6 mois (protection des anticorps maternels), mais il existe d'exceptionnels cas néonataux.

Varicelle de l'immunodéprimé. Elle est responsable de lésions cutanées profuses, souvent hémorragiques ou nécrotiques avec parfois des signes généraux majeurs et des atteintes viscérales multiples, en particulier hépatique, encéphalitique et pulmonaire (« varicelle maligne »).

Complications

Elles sont rares.

Complications cutanéo-muqueuses. Surinfection locale responsable d'impétiginisation, rarement de dissémination bactérienne.

Complications pneumologiques. Pneumopathie varicelleuse avec, sur les radiographies, des opacités micronodulaires bilatérales.

Complications neurologiques. Ataxie aiguë cérébelleuse de très bon pronostic. Rarement encéphalite, neuropathie périphérique, myélite.

Diagnostic

Il est le plus souvent clinique.

En cas de doute, peuvent être réalisés :

– la mise en évidence du virus par culture du liquide de vésicule ou par cyto-immunofluorescence ;

– la PCR qui est une méthode rapide et spécifique réservée à des laboratoires spécialisés, en général hospitaliers ;

– un cytodiagnostic qui mettra en évidence l'effet cytopathogène du groupe *Herpèsvirus* ; une biopsie pourra également montrer un effet cytopathogène.

En pratique, ils ne sont guère utilisés.

La sérologie n'a d'intérêt que lorsque l'on doit instituer un traitement immunosuppresseur (greffe de moelle) ou lors de l'exposition d'une femme enceinte.

Traitement

Formes habituelles

- Pas de traitement antiviral.
- Application d'antiseptiques locaux.
- Antihistaminiques per os pour calmer le prurit.
- Antipyrétiques sans recours à l'aspirine (risque de syndrome de Reye) donc appel au paracétamol.
- Administration d'antibiotiques essentiellement antistaphylococciques en cas de surinfection. L'éviction scolaire est théoriquement nécessaire. Chez l'adulte, on surveillera plus attentivement d'éventuelles atteintes respiratoires.
- Dans les varicelles compliquées, le recours à l'aciclovir par voie intraveineuse est recommandé à la posologie de 10 mg/kg toutes les 8 heures chez l'adulte et 500 mg/m^2 toutes les 8 heures chez l'enfant.

Varicelle de l'immunodéprimé

Le traitement repose sur l'aciclovir : 10 mg/kg toutes les 8 heures chez l'adulte et 500 mg/m^2 toutes les 8 heures chez l'enfant. En cas de résistance à l'aciclovir, l'alternative thérapeutique est le Foscarnet à la posologie de 80 mg/kg/j en deux perfusions. Un vaccin vivant atténué est proposé aux patients atteints de déficit immunitaire avant que le statut immunitaire ne soit trop effondré et en dehors de l'infection par le VIH.

Au cours du premier trimestre, le risque de varicelle congénitale est estimé à 30 % et la conduite thérapeutique est mal définie. Au cours du troisième trimestre, l'aciclovir par voie intraveineuse est recommandé si l'éruption survient 8 à 10 jours avant l'accouchement ; en cas de menace d'accouchement prématuré, et dans les formes compliquées si la varicelle survient dans les 10 jours avant l'accouchement ou dans les 2 jours qui le suivent, le nouveau-né doit être traité par aciclovir (20 mg/kg toutes les 8 heures pendant 10 jours).

Des immunoglobulines peuvent être proposées en cas de contage d'une femme enceinte séronégative pour le virus zona-varicelle (VZV) et au nouveau-né dont la mère aurait eu une varicelle dans les jours précédant l'accouchement (de même qu'à une personne ayant un déficit de l'immunité humorale ayant eu un contage varicelleux).

ZONA

C'est une éruption localisée due au VZV. Il est dû à la réactivation du virus resté latent dans les neurones des ganglions nerveux. C'est une affection de l'adulte en règle générale d'évolution bénigne (Photo 32-2).

La fréquence du zona croît régulièrement avec l'âge (en dehors d'une immunodépression surajoutée).



Photo 32-2 **Zona intercostal.**

Forme typique

Le zona intercostal est le plus fréquent.

Une douleur à type de brûlure en hémi-ceinture précède souvent l'éruption de 24 à 48 heures. L'éruption est unilatérale, en bande, s'arrêtant typiquement au niveau de la ligne médiane.

L'évolution de l'éruption est identique à celle de la varicelle : macules, vésicules puis croûtes avec poussées successives et coexistence d'éléments d'âge différent.

Quelques éléments aberrants peuvent survenir du côté opposé. L'éruption évolue en une dizaine de jours.

La topographie des douleurs se superpose à celle de l'éruption. Ces douleurs ont parfois des accès paroxystiques, elles sont volontiers insomniantes et peuvent persister au-delà de la disparition de l'éruption surtout chez les sujets âgés.

Le patient peut présenter des céphalées correspondant à une méningite lymphocytaire.

Il existe souvent une fièvre avec température à 38 °C et une adénopathie satellite.

La guérison survient en 2 à 4 semaines. Il existe parfois des cicatrices achromiques ou pigmentées séquellaires. Les douleurs habituellement régressent.

Un zona peut éventuellement révéler une immunodépression sous-jacente (infection par le VIH, infection néoplasique ou hématologique).

Seront réalisés dans ce sens un interrogatoire approfondi, un examen clinique et quelques examens complémentaires (NFS, plaquettes, radiographies de thorax, test tuberculinique…).

Formes cliniques

Formes topographiques

Le zona peut se situer dans n'importe quel territoire. Il est souvent rachidien avec des localisations thoraco-abdominales.

Le zona peut être ophtalmique avec une éruption dans un ou plusieurs des trois rameaux du nerf. Il faut craindre la survenue de complications oculaires : kératite, iridocyclite, atteinte du nerf optique, paralysie des nerfs oculomoteurs.

Un zona du ganglion géniculé doit être recherché devant une paralysie faciale périphérique.

Formes symptomatiques

Le diagnostic de zona peut être difficile avant la sortie de l'éruption, devant un zona strictement endobuccal ou paucivésiculeux.

Le zona peut être grave chez l'immunodéprimé : l'éruption peut devenir extensive et/ou nécrotique et chronique. Des atteintes viscérales sont possibles.

Chez le sujet âgé, ce sont surtout les séquelles douloureuses qui sont à craindre.

Traitement

Un zona localisé, non compliqué, sera traité localement par des antiseptiques (chlorhexidine). Une antibiothérapie per os sera prescrite en cas de surinfection bactérienne.

Les antalgiques habituels sont le plus souvent suffisants.

Un traitement par voie orale du zona est préconisé en cas de zona ophtalmique en prévention des complications oculaires, ou chez le sujet de plus de 50 ans en prévention des algies post-zostériennes, et chez le sujet de moins de 50 ans, s'il existe des facteurs prédictifs d'algies post-zostériennes. On prescrira le valaciclovir : 1 g 3 fois par jour pendant 7 jours ou l'aciclovir à la posologie de 800 mg 5 fois par jour pendant 7 jours. Chez le sujet immunodéprimé, le traitement repose sur l'aciclovir par voie intraveineuse pendant 7 à 10 jours (chez l'adulte 10 mg/kg/8 h et chez l'enfant 500 mg/m^2/8 h).

Le traitement des algies post-zostériennes fait tout d'abord appel aux antalgiques habituels (paracétamol, codéine), mais ceux-ci sont rarement suffisants. On proposera des antidépresseurs tricycliques (amitriptyline : Laroxyl® à la dose de 75 mg par jour), la gabapentine (Neurontin® 1 800 à 3 600 mg par jour), la carbamazépine (Tégrétol®) en association ou non à la clomipramine (Anafranil®) ou le clonazépam (Rivotril®)

La capsicaïne topique peut être utilisée avec un bénéfice variable. Si les algies post-zostériennes sont rebelles aux thérapeutiques conventionnelles, on peut faire appel à la neurolyse chirurgicale ou à l'acupuncture.

AUTRES *HERPÈSVIRUS*

CYTOMÉGALOVIRUS

La primo-infection par le cytomégalovirus se manifeste dans 10 % des cas, sur le plan dermatologique par un érythème morbilliforme maculo-papuleux avec parfois une composante purpurique. En cas de

traitement par l'ampicilline, l'éruption est constante. Le diagnostic est fait sur l'association de cette éruption, à un syndrome mononucléosique sanguin. Sur le plan sérologique, on observe une présence d'IgM anticytomégalovirus.

Chez l'immunodéprimé, le cytomégalovirus est responsable d'ulcérations cutanées volontiers muqueuses et péri-orificielles. Ces ulcérations sont souvent associées à des atteintes oculaires, pulmonaires, digestives (sida). L'histologie cutanée met en évidence des cellules endothéliales contenant des inclusions intranucléaires et intracytoplasmiques caractéristiques.

VIRUS D'EPSTEIN-BARR

Le virus d'Epstein-Barr est responsable de la mononucléose infectieuse.

Au cours de la primo-infection, une éruption survient dans 10 % des cas, morbilliforme ou rubéoliforme, parfois urticarienne. En cas de prescription d'ampicilline, l'éruption est quasi constante et son aspect est souvent maculo-papuleux.

La primo-infection à virus d'Epstein-Barr peut également se manifester par :

– un syndrome de Gianotti-Crosti (éruption papuleuse ou papulo-vésiculeuse des membres, des fesses, du visage, énanthème et fièvre) ;

– des manifestations cutanées dues au froid (urticaire, purpura par l'intermédiaire d'une cryoglobuline ou d'agglutinines froides).

Le virus d'Epstein-Barr est responsable de la leucoplasie orale chevelue rencontrée chez les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine, et rarement chez des sujets immunodéprimés par une autre cause. Il s'agit d'une lésion verruqueuse, blanchâtre, mal limitée disposée sur les bords latéraux de la langue.

HERPÈSVIRUS DE TYPE VI

Il est responsable de l'exanthème subit ou sixième maladie, qui atteint l'enfant le plus souvent entre 6 mois et 2 ans. L'exanthème subit se manifeste par une fièvre avec température élevée 39 °-40 °C pendant 3 jours ; la fièvre cède et apparaît ensuite une éruption rosée, maculeuse, prédominant sur le tronc qui dure 12 à 48 heures.

AUTRES VIRUS RESPONSABLES D'ÉRUPTIONS CUTANÉES

MÉGALÉRYTHÈME ÉPIDÉMIQUE

Le mégalérythème épidémique ou cinquième maladie est dû au parvovirus B19. Cette éruption survient par petites épidémies au printemps ou à l'automne chez l'enfant d'âge scolaire.

Dans un contexte peu fébrile, on assiste à l'apparition d'une éruption chez un enfant en bon état général.

Tout d'abord survient une éruption maculo-papuleuse du visage, puis des macules rose pâle, dessinant des guirlandes surtout sur les membres. Par la suite, on assiste à des renforcements de l'érythème favorisés par l'exercice physique, la chaleur. L'éruption disparaît en une dizaine de jours.

Le parvovirus B19 peut aussi être responsable d'un purpura en « gants et chaussettes ».

ROUGEOLE

Elle se manifeste initialement par un malaise général, un catarrhe oculonasal, une fièvre avec température à 39 °C, des troubles digestifs et un signe de Koplik (apparition de points blanchâtres sur une muqueuse buccale rouge, à la face interne des joues). L'éruption apparaît 4 jours après, alors que l'énanthème disparaît. Il s'agit de maculo-papules qui confluent en laissant quelques espaces de peau saine. L'éruption débute sur la tête, puis descend progressivement sur le cou, le thorax et les membres.

RUBÉOLE

Elle se manifeste par un syndrome fébrile, avec des myalgies et une éruption débutant sur le visage et s'étendant ensuite à l'ensemble du tégument. Elle est constituée de macules rose pâle, séparées par des espaces de peau saine.

Il existe une polyadénopathie et souvent une discrète splénomégalie.

SYNDROME PIEDS-MAINS-BOUCHE

Il est dû habituellement au virus coxsackie A16, mais d'autres virus coxsackie peuvent en être responsables de même que d'autres entérovirus de type Echo.

L'éruption se caractérise par une stomatite érosive, douloureuse, et un exanthème localisé sur les mains et les pieds, constitué de petites vésicules allongées. Il peut y avoir, de façon exceptionnelle, une atteinte unguéale, disparaissant sans séquelles.

HERPANGINE

Elle survient par petites épidémies saisonnières. Elle est due à des coxsackies A. Elle atteint surtout le nourrisson et l'enfant avant 3 ans. Elle se manifeste par des vésicules posées sur un énanthème érythémateux situé sur la partie postérieure du voile du palais et sur le pharynx.

VIRUS DES HÉPATITES

Les hépatites virales peuvent se déclarer par des manifestations dermatologiques.

Virus de l'hépatite B

C'est le virus d'hépatite qui est le plus souvent responsable de manifestations cutanées.

Au cours de la phase pré-ictérique de l'hépatite B, on peut observer une urticaire. Il peut également exister une éruption maculeuse ou maculo-papuleuse, un purpura.

Des cryoglobulinémies mixtes peuvent être dues au virus de l'hépatite B.

Ce virus est également responsable de certaines périartérites noueuses.

Il peut également être responsable d'une acrodermatite papuleuse de Gianotti-Crosti.

Virus de l'hépatite A

Au cours de la phase pré-ictérique de l'hépatite A, on peut observer une éruption maculo-papuleuse, pétéchiale ou urticarienne.

Virus de l'hépatite C

Il est également responsable de certaines cryoglobulinémies mixtes et périartérites noueuses. Un prurit a été décrit dans les formes chroniques.

DERMATOSES PEUT-ÊTRE D'ORIGINE VIRALE

PITYRIASIS ROSÉ DE GIBERT

Il s'agit d'une éruption qui atteint surtout l'adulte jeune. Elle débute initialement par un médaillon érythémato-squameux isolé sur le thorax, puis apparaissent de nombreuses lésions ovalaires érythémato-squameuses sur le tronc. La régression spontanée survient en 6 à 8 semaines. Il n'y a pas de traitement spécifique et l'application d'antimycosiques locaux, en raison d'une erreur de diagnostic, est responsable d'irritation, voire d'eczématisation. Le virus le plus souvent mis en cause actuellement est l'HHV 7.

MALADIE DE KAWASAKI

C'est une maladie de l'enfant qui se caractérise par une fièvre, une glossite, une conjonctivite, un érythème maculo-papuleux qui évolue vers une desquamation en larges lambeaux aux extrémités, ainsi que des adénopathies cervicales. Le risque de cette maladie est représenté par les localisations cardiaques responsables de 1 à 2 % de mortalité.

INFECTIONS À POXVIRUS

MOLLUSCUMS CONTAGIOSUMS

Il s'agit de tumeurs virales fréquentes chez l'enfant. Le molluscum contagiosum est dû à un poxvirus.

Les molluscums contagiosums sont des papules blanchâtres translucides, hémisphériques, de 1 à 5 mm de diamètre, caractéristiques par leur ombilication centrale. Ils sont volontiers disposés sur le visage, les plis axillaires et la région génitale. Les molluscums contagiosums sont fréquents chez l'enfant. Ils se disséminent parfois de façon profuse chez l'atopique et chez le sujet immunodéprimé.

L'histologie se caractérise par un épiderme acanthosique, invaginé en lobules piriformes. Les cellules infectées contiennent un très volumineux corps d'inclusion intracytoplasmique : le corpuscule du molluscum contagiosum.

Les molluscums contagiosums sont traités par ablation à la curette ou cryothérapie (azote liquide). Un traitement local à base d'hydroxyde de potassium (Molutrex®) vient d'être mis sur le marché.

AUTRES POX- ET PARAPOXVIRUS

La variole était une éruption vésiculo-pustuleuse disséminée ; elle a quasiment disparu, ce qui explique l'abandon de la vaccination qui, de plus, entraînait des complications.

L'orf est dû à un parapoxvirus. Il est transmis à l'homme à partir d'animaux malades. Il se caractérise par l'apparition d'un papulo-nodule parfois suintant sur une main.

Le nodule des trayeurs est également dû à un parapoxvirus. Les lésions cliniques sont très proches de celles de l'orf.



INFECTIONS À PAPILLOMAVIRUS HUMAINS

VERRUES (PHOTO 32-3)

- Les verrues sont des tumeurs bénignes dues aux papillomavirus humains (PVH).
- Les verrues cutanées sont très fréquentes : 10 % de la population générale.
- Elles touchent volontiers les enfants en âge scolaire et les adultes jeunes.
- Elles sont favorisées par les microtraumatismes, l'humidité.

Verrues vulgaires

Ce sont des tumeurs épidermiques papillomateuses et kératosiques dont la surface est grisâtre. Leur taille varie de un à plusieurs millimètres. Elles sont souvent multiples et siègent surtout aux mains. Elles sont au nombre de quelques-unes ou de plusieurs dizaines. Les verrues péri-unguéales et sous-unguéales peuvent donner des altérations unguéales et sont douloureuses. Au niveau du visage, elles prennent l'aspect de verrues filiformes et sont volontiers disposées au niveau des zones péri-orificielles et sur la zone de la barbe. Elles sont essentiellement dues au PVH de type 2, mais également de type 1, voire 4 ou 7.



Photo 32-3 **Verrues.**

Verrues planes

Elles sont à peine saillantes mesurant 3 à 4 mm de diamètre, avec un aspect uniforme. Elles sont de coloration rose pâle ou chamois. Elles siègent surtout sur le visage, les avant-bras et les mains. Leur surface est lisse ou finement mamelonnée. Elles sont dues aux PVH de types 3, 10, 27, 28. C'est ce type de verrue qui est rencontré dans l'épidermodysplasie verruciforme.

Verrues plantaires

On distingue deux variétés anatomocliniques. La variété la plus fréquente est la myrmécie due au PVH de type 1. C'est une verrue profonde, douloureuse à la pression. Elle est unique ou en faible nombre. On remarque une lésion arrondie kératosique avec au centre des points noirâtres.

L'autre variété de verrue plantaire est représentée par des verrues superficielles non douloureuses souvent multiples qui peuvent confluer. Il s'agit de verrues en mosaïque.

L'évolution des verrues est imprévisible.

Elles peuvent récidiver après traitement et s'étendre mais également régresser spontanément.

Le traitement repose sur la destruction des tumeurs ; on peut utiliser la cryothérapie (application d'azote liquide) ou des topiques

kératolytiques : préparations à base d'acide salicylique (concentration entre 10 et 50 %).

On peut également proposer une occlusion permanente sous un ruban adhésif laissé 24 h sur 24 pendant une quinzaine de jours, la macération facilitant la régression de la verrue.

Sur les verrues planes, on utilisera la cryothérapie éventuellement associée à des applications locales d'acide salicylique. Des verrues plantaires résistantes pourront être traitées par laser au CO_2.

Chapitre 33

Dermatoses parasitaires

B. Crickx

GALE (OU SCABIOSE)

Parasitose cutanée humaine, la gale est due à un acarien microscopique : *Sarcoptes scabiei hominis*. Sa survenue est sporadique ou par petites épidémies, en particulier dans des foyers de personnes âgées. Le diagnostic doit être évoqué devant tout prurit.

DIAGNOSTIC

Prurit

Le prurit, motif habituel de consultation et souvent responsable d'insomnie, est caractérisé par sa topographie essentiellement antérieure (aisselles, emmanchures antérieures, mamelons, ombilic, cuisses) mais intéressant également les coudes, les fesses, la région génitale et les espaces interdigitaux. Le dos et l'extrémité céphalique sont habituellement respectés sauf dans les formes profuses ou chez le nourrisson où les joues peuvent être atteintes.

Lésions accompagnatrices

Lésions spécifiques à rechercher avec soin sur un sujet déshabillé mais qui sont inconstantes si l'hygiène est correcte ou la gale peu profuse :

– les sillons sont à rechercher entre les doigts, la face antérieure des poignets et des mains et aux plantes chez le jeune enfant. Ils

réalisent des traits blanchâtres, sinueux, terminés par une petite élevure ;

– les vésicules perlées sont plutôt des vésiculo-pustules de localisation identique à celles des sillons ;

– les chancres scabieux, simples papules érythémateuses et prurigineuses siègent sur le fourreau de la verge ou le gland ;

– les nodules scabieux, fermes, siègent aux emmanchures et dans l'aire génitale, surtout chez le nourrisson. Liés à une réaction inflammatoire vis-à-vis de l'acarien, ils peuvent persister au-delà de la guérison.

Lésions non spécifiques, plus fréquentes et liées au prurit (excoriations, lichénification) ou à des complications (impétiginisation, eczématisation).

Le diagnostic reste difficile dans trois circonstances :

– chez les gens propres en l'absence de sillon ou de lésion des mains ;

– chez les sujets traités pour leur prurit par une corticothérapie locale ;

– et enfin, paradoxalement, dans les gales profuses ou norvégiennes où l'étendue de l'éruption et son aspect squameux sont interprétés à tort comme un eczéma. L'aspect plâtreux de cette desquamation qui touche les paumes, les espaces interdigitaux, les coudes, et qui s'associe à des papules rouges et squameuses innombrables du tronc et des fesses doit faire rechercher les multiples sillons et pratiquer un examen direct des squames à la recherche du sarcopte.

Dans ces cas difficiles, deux éléments sont alors fondamentaux pour le diagnostic.

Notion de contage

La gale est transmise par contact interhumain direct et proche (entourage familial ou de collectivité…). L'examen clinique des sujets contacts peut découvrir une gale dont les signes fonctionnels minimes ne les gênaient pas jusqu'alors. Les contaminations indirectes (vêtements, literie) sont plus rares. L'acarien adapté à l'homme ne peut pas provenir d'un animal d'appartement ou d'élevage.

Test thérapeutique

Il est anodin et efficace à la condition d'être fait selon la règle.

CONDUITE À TENIR DEVANT UNE GALE

Aucun bilan n'est nécessaire et le traitement est réalisé en ambulatoire à condition de disposer des possibilités matérielles à une

application correcte des topiques. L'hospitalisation s'impose toutefois pour les formes compliquées d'eczéma ou de surinfection et surtout pour les gales norvégiennes. Ces dernières, hautement contagieuses, doivent être prises en charge en milieu dermatologique et isolées. Observées initialement sur un terrain débilité ou immunodéprimé, elles surviennent actuellement surtout chez le sujet âgé et sont favorisées par un retard diagnostique (dermatose préexistante, prurit interprété comme sénile…) ou des erreurs thérapeutiques (corticothérapie locale, traitement d'épreuve mal fait ou insuffisant dont l'échec a conduit alors à faire rejeter à tort le diagnostic de scabiose).

Traitement

Le traitement est local et ou général.

Les principaux traitements locaux sont indiqués dans le tableau 33-I. Ils s'appliquent au malade et aux sujets contacts (même s'ils semblent indemnes) le même jour. Il faut beaucoup de temps et de diplomatie pour expliquer et convaincre le malade de l'importance de cette thérapeutique, surtout si elle est utilisée comme test diagnostique. Ces traitements, n'ayant pas le statut de médicament, ne sont pas remboursés.

• Le benzoate de benzyle (Ascabiol®) reste le plus utilisé. Le badigeonnage classique est le suivant :

– à J1, en règle générale le soir, bain ou douche chaud et savonneux ; puis deux applications à 10 minutes d'intervalle sur tout le corps, excepté le visage. Le malade ne se rhabille qu'après séchage complet du badigeon avec des vêtements propres. Ce badigeon n'est pas limité aux seules zones atteintes, le malade ne doit pas oublier les plantes, les organes génitaux externes, même si l'application y est désagréable et source de cuisson ;

– à J2 au matin, ne pas se laver et en cas de lavage des mains, renouveler l'application du produit ;

– à J2 au soir, nouveau bain et 3e et dernier badigeon à garder 24 heures comme le précédent avant rinçage définitif.

• Les pyréthrinoïdes (Sprégal®) sont plus coûteux, mais la présentation en aérosol est parfois préférée, notamment chez le nourrisson et l'enfant. Il s'applique au coucher et se rince 12 heures plus tard. Une nouvelle application est nécessaire à J8. Les muqueuses nasales, buccales et oculaires doivent être protégées par un mouchoir lors de l'application (contre-indication chez l'asthmatique)

Tableau 33-I **Antiparasitaires externes (antiscabieux et antipédiculeux).**

Nom	Présentation	Indication	Avantages/ inconvénients
Benzoate de benzyle (Ascabiol®) Non remboursé	Lotion à 10 % (125 ml) 1 flacon = 1 personne	**Gale** Poux	Adulte ou enfant > 2 ans : 24 heures Enfant < 2 ans : 12 heures Sans danger et efficace si application correcte Ingestion accidentelle = neurotoxicité
Malathion (Prioderm®) Non remboursé	Lotion à 0,5 % (110 ml) 1 flacon = 1 personne	**Poux** (cuir chevelu)	Le plus actif des antipédiculeux Application 12 heures puis rinçage à J1 ; ne renouveler à J8 que si lentes persistantes Inflammable : ne pas sécher au séchoir après application
Pyréthrines Non remboursé Marie Rose® Pyreflor® Hégor® Heldis® Itax® Para special poux® Parasidose® Spraypax® Item®	Lotion ou aérosol (+ pipéronyl butoxyde) ou en shampooing	**Poux**	Moins actifs que le malathion Suivre les modalités d'application J1, J2 mais à repéter 1 fois/sem. jusqu'à disparition des lentes
Pyréthrinoïnes Sprégal® Non remboursé	Aérosol	**Gale**	Application facile sur 12 heures Efficacité > Ascabiol® Coûteux

L'efficacité de l'ivermectine (Stromectol® cp à 3 mg) a été démontrée dans le traitement de la gale à la dose unique de 200 µg/kg per os. Cet antiparasitaire a obtenu une AMM pour la gale. Il est utilisable dès l'âge de 5 ans à condition d'écraser les comprimés. La tolérance est correcte. Une seconde prise à J14 est préconisée en cas de gale profuse ou d'immunodépression. Il est encore difficile de déterminer la place de l'ivermectine dans le traitement de la gale par rapport aux traitements locaux classiques, mais le rôle du traitement des sujets contacts ou des vêtements semble important pour éviter les récidives d'autant que l'efficacité de l'ivermectine n'est observée qu'à 4 semaines. Ce traitement oral trouve bien sa place dans les institutions ou les établissements de long séjour où les épidémies de gale sont fréquentes et difficiles à traiter en raison de la difficulté à effectuer le traitement local classique chez toutes les personnes en même temps. Il semble également intéressant en cas de gale profuse ou chez les sujets immunodéprimés en association avec le traitement local.

Une désinfection parallèle est obligatoire, intéressant le linge porté depuis 8 jours, le linge de toilette et la literie. Cette désinfection peut s'effectuer soit par lessivage (60 °) soit en enfermant le linge plusieurs jours dans de grands sacs poubelle avec pulvérisation d'un insecticide.

Citons quelques cas particuliers. En cas de complication (eczéma ou surinfection) : celle-ci doit être traitée 24 à 48 h avant d'appliquer le traitement scabicide. Dans les gales profuses ou norvégiennes, si les badigeons de benzoyle de benzyle sont associés à l'ivermectine, ceux-ci ne peuvent être réduits à trois badigeons : plusieurs sont nécessaires, en fonction de la tolérance et des résultats des recherches de sarcoptes. Par ailleurs, l'application est volontiers étendue au cuir chevelu, voire au brossage des ongles souvent atteints.

Un prurit résiduel peut témoigner d'une dermite d'irritation liée aux applications itératives et intempestives du scabicide ou d'une récidive liée à un traitement inadéquat ou à une ré-infestation par un sujet contact non traité. Il faut prévenir le malade de la persistance d'un prurit modéré, malgré un traitement correct, encore huit à 10 jours après le traitement. Une consultation de contrôle est donc nécessaire vers le 10e jour pour s'assurer de la guérison de la scabiose.

Les nodules scabieux peuvent persister après la guérison de la scabiose et justifier une corticothérapie locale. Leur biopsie, tout à fait inutile, peut inquiéter devant la densité de l'infiltrat inflammatoire qui réalise parfois une image de pseudo-lymphome.

PÉDICULOSES OU PHTIRIASES

Trois types de poux sont responsables de trois phtiriases (Tableau 33-II). Il n'existe pas de traitement minute. Les échecs thérapeutiques des pédiculoses sont souvent liés à des traitements insuffisants ou à une re-contamination dans l'entourage qui doit toujours être examiné. Il est tout à fait inutile de désinfecter les locaux sauf s'il existait une infestation massive avec véritables « essaims » tombant alors sur le sol.

PIQÛRES D'INSECTES

Les lésions cutanées dues aux arthropodes venimeux peuvent être secondaires à :

– des substances toxiques sécrétées par les écailles ou les poils (dermite des chenilles processionnaires) ;

– des substances toxiques émises par les glandes anales ou coxales et responsables de dermites irritatives ;

– des substances vésicantes contenues dans l'hémolymphe ce qui suppose l'écrasement de l'arthropode sur la peau ;

– des piqûres venimeuses (abeilles, guêpes, frelons) responsables d'accidents locaux douloureux et œdémateux, de toxicité générale en cas de piqûres multiples, d'anaphylaxie grave si sensibilisation ;

– des piqûres injectant des substances irritantes avec réaction locale, voire sensibilisation allergique aux composants antigéniques de la salive (prurigo strophulus des acariens) ;

– des morsures venimeuses ou susceptibles d'inoculer un agent pathogène.

CONDUITE À TENIR

Le diagnostic se fonde sur :

– les circonstances de survenue (saison, notion d'insectes piqueurs) ;

– topographie variable selon les habitudes de l'insecte (région découverte [moustiques] ou couvertes et plis [puces, aoûtats]) ;

– aspect de lésions papuleuses ou papulo-vésiculeuses avec œdème satellite parfois important.

Tableau 33-II **Pédiculoses.**

	Pédiculose pubienne (morpions)	**Pédiculose corporelle**	**Pédiculose céphalique**
Épidémiologie	IST, les poux pubiens peuvent gagner les poils du tronc, des aisselles et les cils	Apanage des miséreux Poux dans les vêtements	Fréquents dans tous les milieux et contamination aisée en collectivité.
Clinique	Prurit ancien Excoriations, « taches bleues » Lentes sur les poils, voire poux vivants	Prurit en pèlerine et du tronc postérieur Pas de lentes sur la peau	Prurit cuir chevelu Excoriations, impétiginisation avec adénopathies Lentes ++ sur les cheveux, rares poux vivants
Traitement			
Poux adultes	Badigeon de benzoate de benzyle (Ascabiol®)	badigeon de benzoate de benzyle (Ascabiol®)	Malathion (Prioderm®) en massage du cuir chevelu 12 h, puis shampooing ou pyréthrinoïdes (Spregal®) une fois par semaine jusqu'à disparition des lentes
Lentes	Raser les poils pour éliminer les lentes	Désinfection des vêtements, acaricide	Shampooing + rinçage eau vinaigrée + peigne fin
Désinfection	Vêtements (acaricide + lavage)	Idem	Désinfection des bonnets

Les principaux antiparasitaires externes sont cités dans le tableau 33-I.

Pour le traitement :

– application d'un antiseptique et d'un dermocorticoïde de classe II si le prurit est important ;

– traitement du choc anaphylactique (*voir* Chapitre 23) ;

– désensibilisation spécifique si anaphylaxie (guêpe) ;

– la prévention est toujours difficile en milieu tropical. C'est le recours aux moustiquaires ± imprégnation de répulsifs ; sous nos climats des répulsifs à base de diméthylphtalate, diéthyltoluamide, éthylhexanediol sont commercialisés sous formes galéniques diverses (Dolmix®, Moustifluide®, SVR antimoustique®…) d'efficacité brève (à éviter chez le jeune enfant).

PRINCIPALES MALADIES TRANSMISES PAR DES ARTHROPODES PIQUEURS (TABLEAU 33-III)

Tiques (ixodes)

Acariens hématophages, les tiques sont actives entre mai et octobre. Si la tique reste fichée dans la peau, l'arrachement doit être prudent après tamponnement à l'éther ; si le rostre reste en place, la survenue d'un granulome inflammatoire est possible. L'intérêt d'un traitement antibiotique prophylactique n'a pas été démontré et ne peut être préconisé de façon systématique après chaque morsure de tique.

Tableau 33-III **Principaux arthropodes piqueurs.**

Classe	Nom commun	Genres	Principales maladies transmises
Acariens	Tique Aoûtat	*Ixodes* *Argas* *Thrombidium*	Borrélioses, babésioses, arboviroses, rickettsioses Rickettsioses
Insectes	Poux Puce Punaise Cafard Taon Mouche Moucheron Moustique	*Pediculus* *Pulex* *Truatoma* *Blatella* *Chrysops* *Glossina* *Simulium* *Phlebotomus* *Anopheles* *Aedes, Culex* *Mansonia*	Rickettsioses, borrélioses Rickettsioses, peste Maladie de Chagas Transport de germes pathogènes (?) Filarioses Trypanosomiases Onchocercose, myases Leishmanioses Paludisme Arboviroses Filarioses

Borrélioses

Les borrélioses sont dues à un spirochète *Borrelia burgdorferi* transmis par la morsure d'une tique (*Ixodes ricinus* en Europe et *Ixodes dammini* en Amérique).

Spectre dermatologique. La manifestation la plus précoce est l'érythème chronique migrateur (ECM) qui apparaît trois à trente jours après la morsure sous forme d'une plaque rouge à extension centrifuge dont le centre est plus pâle avec parfois trace de la morsure. Des signes généraux peuvent être présents : fièvre, céphalées, arthralgies, myalgies. L'évolution est spontanément favorable en quelques semaines.

D'autres manifestations cutanées sont plus tardives :

– nodules fermes, indolores, uniques ou multiples (oreilles, tronc) avec infiltrat lymphocytaire dense dermique et centres germinatifs caractéristiques des lymphocytomes cutanés bénins ;

– acrodermatite chronique atrophiante ou maladie de Pick-Herxheimer de début insidieux sous forme d'une infiltration inflammatoire d'un membre avec renforcement violacé en regard de la cheville, du genou, des coudes ou des mains ; plus tardivement apparaît une atrophie avec aspect de peau plicaturée et une coloration rouge cyanique, voire des lésions indurées en bande. Il peut exister des manifestations générales associées : asthénie, neuropathie périphérique, arthralgies…

Le diagnostic est clinique et peut être conforté par la positivité de la sérologie borrélienne qui est toutefois encore négative en cas d'ECM.

Le traitement est impératif devant les manifestations cutanées suscitées, notamment pour prévenir l'apparition des manifestations systémiques de la borréliose de Lyme (cardiovasculaires, neurologiques, articulaires) :

– tétracycline 250-500 mg × 4 fois par jour per os ;

– doxycycline 100 mg × 2 fois par jour per os ;

– amoxicilline 500 mg × 3 fois par jour per os.

En cas d'allergie à la pénicilline, et de contre-indication aux cyclines, recours à l'érythromycine 250 mg × 4 fois par jour per os.

La durée des traitements est de 10 à 21 jours en cas d'ECM mais est d'un mois minimum en cas de lymphocytome cutané bénin ou de maladie de Pick-Herxheimer.

Fièvre boutonneuse méditerranéenne

La fièvre boutonneuse méditerranéenne est la rickettsiose la plus fréquente en France, observée en été et au début de l'automne, transmise par une tique, hôte fréquent d'un chien. Fièvre élevée, céphalées et arthralgies sont suivies au 3e, 4e jour d'une éruption maculopapuleuse, parfois purpurique, siégeant sur le tronc, les membres y

compris les paumes et plantes. La découverte de l'escarre au point de morsure, l'association aux signes généraux et l'anamnèse orientent vers le diagnostic que peut confirmer la sérologie. Les tétracyclines (doxycycline, minocycline) à la dose de 200 mg/j assurent la guérison.

Moucherons

Des moucherons (*Phlébotomus*) peuvent inoculer des parasites protozoaires du genre Leishmania.

Les tableaux cliniques sont polymorphes en raison de la diversité des leishmanies et de la réaction immunitaire de l'hôte. La dissémination géographique particulière fait que le diagnostic ne peut être évoqué que chez des migrants ou des voyageurs de retour des zones endémiques. La forme la plus courante en Europe est le bouton d'Orient (*L. tropica*). Après une incubation de trois semaines à plusieurs mois, surviennent une ou des lésions papulo-nodulaires plus ou moins ulcérées et croûteuses, indolores, sans adénopathie satellite, résistantes aux antiseptiques et antibiotiques. Le diagnostic est fait sur l'anamnèse, l'aspect clinique, la recherche de corps de Leishman sur frottis de tissu dermique gratté ou sur biopsie. Malgré l'évolution spontanément favorable, un traitement, le sel d'antimoine (Glucantime®), qui peut être administré selon deux voies, est proposé :

– intralésionnel en cas de lésions uniques ou peu nombreuses en infiltrant un à deux millilitres dans les lésions une à deux fois par semaine et à répéter jusqu'à guérison ;

– intramusculaire à la dose de 60 mg/kg/j (demi-dose chez l'enfant) en sachant que la dose totale d'administration ne sera atteinte qu'au 4e jour et poursuivie les 12 jours suivants.

Une surveillance ECG, rénale et hépatique est nécessaire.

PRURIGO STROPHULUS

Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité à des arthropodes de l'environnement. Il touche principalement les jeunes enfants. Les lésions sont érythémato-papuleuses ou vésiculeuses voire bulleuses, toujours très prurigineuses avec excoriations et de topographie ubiquitaire. En dehors d'un traitement symptomatique (antiseptique, antihistaminique), il faut associer une désinfection de l'environnement qui diminue la charge ectoparasitaire (pulvérisation d'acaricide [Paragerme®, Acardust®]). Le prurigo, cependant, ne disparaîtra qu'au terme de quelques mois.

PARASITOSES CUTANÉES TROPICALES

Les lésions cutanées sont soit spécifiques liées à la présence du parasite dans la peau, soit non spécifiques liées à des manifestations d'hypersensibilité au parasite.

FILARIOSES

Spectre dermatologique

Filariose lymphatique

La filariose lymphatique de répartition cosmotropicale est responsable de lymphangites, d'orchiépididymites avec ultérieurement éléphantiasis (filaires adultes dans les ganglions), mais elle est rarement observée en Europe.

Filariose sous-cutanée

La loase (grand bloc forestier d'Afrique centrale) est responsable d'un prurit avec éosinophilie sanguine et parfois de l'œdème de Calabar : il s'agit d'œdèmes fugaces sur quelques jours, de volume variable, blancs, mous, chauds prédominant aux membres supérieurs notamment sur la face dorsale de la main et associés à un prurit constant et des éruptions cutanées plus diverses ; cet œdème apparaît de trois mois à un an ou plus après l'infestation. Le malade peut parfois décrire la migration de vers adultes sous la peau sous forme d'un cordon fin ou au niveau de l'œil sous forme de conjonctivite.

L'onchocercose (Afrique, dans le bassin de la Volta) est responsable d'un prurit quasi constant aboutissant au tableau de gale filarienne c'est-à-dire à un épaississement de la peau avec lichénification puis installation d'une atrophie, dépigmentation, perte d'élasticité. La parasitose peut aussi réaliser des kystes ou nodules onchocerquiens en règle générale au contact des plans osseux. Des manifestations cutanées peuvent s'associer à des lésions oculaires notamment du segment antérieur de l'œil.

La dracunculose est due à la filaire de Médine (Afrique de l'Ouest, Inde, Moyen-Orient). Le parasite circule dans les tissus sous-cutanés vers les membres inférieurs et quelques semaines après la contamination émerge au niveau de la peau pour permettre l'éclosion de l'œuf réalisant alors une vésiculo-bulle, puis une ulcération laissant apparaître

l'émergence du ver qui peut être extrait à l'aide d'une allumette. Souvent des complications infectieuses sont associées. Si la filaire n'atteint pas la peau, elle peut s'enkyster (calcification séquellaire) ou donner lieu à des abcès sous-cutanés stériles.

Diagnostic de filariose

En général, il repose sur :

– la découverte d'une hyperéosinophilie sanguine ;

– la mise en évidence des vers adultes et surtout la découverte des microfilaires dans le sang (filariose lymphatique, loase) dans la biopsie cutanée exsangue ou le suc dermique par scarification pour l'onchocercose ;

– l'examen ophtalmologique ;

– l'efficacité thérapeutique en rappelant que le traitement doit être extrêmement prudent et que la prescription de diéthylcarbamazine (Notézine®), à doses très faibles, permet de réaliser le test de Mazzotti qui est considéré comme positif lorsque la première administration prudente provoque une recrudescence des manifestations cutanées ou du prurit.

En cas de loase, une microfilarémie doit toujours être effectuée car si elle est importante, la pratique de ce simple test risque d'être dangereuse avec induction d'atteinte neurologique à type d'encéphalite. En cas de loase avec microfilarémie, l'hospitalisation est nécessaire et la Notézine® ne sera administrée que sous corticothérapie à doses très progressives et en débutant par 1/32e de comprimé ; au cours des autres filarioses ou en cas de loase sans microfilarémie la dose de Notézine® est de 25 mg/j, dose qui sera doublée tous les jours jusqu'à 6 mg/kg/j en deux prises au repas sur une durée de 21 jours.

PARASITOSES À PÉNÉTRATION TRANSÉPIDERMIQUE (TABLEAU 33-IV)

Tableau 33-IV **Parasitoses à pénétration transépidermique.**

Parasite	Clinique	Diagnostic/Traitement
Ankylostomiase brésilienne (impasse parasitaire)	Larva migrans (prurit + sillon serpigineux aux points d'appui)	Albendazole (DOM-TOM) 400 mg J1 à J3 Ivermectine : 12 mg (4 comp.) J1 dose unique
Ankylostomiase duodénale	Prurit Urticaire	Ex. copro (œufs), pyrantel (Combantrin®)
Anguillulose	Prurit Larva currens	Ex. copro, coproculture albendazole (Zentel®)
Bilharziose	Prurit Urticaire	Ex. copro ou urinaire (œufs)
Schistosomiase des oiseaux (impasse parasitaire)	Dermatite des nageurs	
Tungose (puce chique)	Prurit Nodule blanc centré par un point sombre	Enucléation
Myases (larves de mouches)	Asticots 1. furonculoïdes 1. migrantes	Extraction Détersion manuelle

Chapitre 34

Infections sexuellement transmissibles

F. Bouscarat

SYPHILIS

La syphilis est une maladie sexuellement transmise due à un spirochète, *Treponema pallidum*, bactérie non cultivable.

Il s'agit d'une affection particulière par son polymorphisme clinique, la variabilité des manifestations cliniques observées lors de ses différents stades évolutifs, sa grande contagiosité et son aptitude, après une phase précoce symptomatique, à perdurer de façon latente. On assiste depuis 1999 à une recrudescence des cas de syphilis en France, en particulier en milieu urbain au sein de groupes de populations exposées : homosexuels masculins, dont plus de la moitié sont infectés par le VIH certains découvrant leur séropositivité VIH lors du diagnostic de syphilis. Cette très nette recrudescence depuis ces 13 dernières années et son émergence plus récente chez les hétérosexuels multipartenaires exposent par conséquent à la survenue de cas de syphilis congénitale, affection quasi disparue dans les pays industrialisées depuis de nombreuses années. Rappelons à cette occasion que toute cause d'ulcération muqueuse constitue un facteur de risque d'acquisition et de transmission du VIH.

Classification évolutive

On distinguait selon la terminologie française classique les stades de syphilis primaire (chancre), secondaire, latente ou sérologique, et tertiaire. Pour des raisons de description clinique nous utiliserons cette classification pour décrire l'histoire naturelle de cette infection. Néanmoins actuellement la classification américaine est souvent retenue dans la littérature. Cette dernière ne présente pas d'avantage substantiel pour la description des stades cliniques, mais son intérêt pratique repose sur l'emploi de thérapeutiques adaptées à chacun des trois stades évolutifs suivants :

– le stade de *syphilis précoce* comprend les syphilis primaires ou secondaires symptomatiques ou les syphilis latentes de moins d'un an d'évolution (sérologie positive associée à la notion d'une syphilis primaire et secondaire symptomatique datant de moins d'un an) ;

– la *syphilis tardive* comprend les syphilis latentes sérologiques datant de plus d'un an d'évolution ou indéterminée, la syphilis tertiaire, neurosyphilis exclue ;

– la *neurosyphilis* constitue le troisième stade.

Modes de contamination

Le mode de contamination d'origine sexuelle rend compte de la majorité des cas (> 95 %). Le contact entre une muqueuse infectée et une muqueuse non infectée permet la transmission du tréponème qui peut siéger sur tout type de muqueuse : génitale (pénienne, vaginale, cervicale…), anale, labiale ou pharyngée. Si l'information sur la prévention de la transmission génito-génitale ou génito-anale par l'usage des préservatifs est largement connue, elle est moindre pour les transmissions oro-génitales ou oro-anales. Or en pratique le « sexe oral » n'est jamais protégé.

Le mode de contamination d'origine materno-fœtale a lieu par voie transplacentaire lors de la grossesse à partir du 4e-5e mois. Cela justifie le dépistage et le traitement de toute syphilis active dans le premier trimestre de la grossesse et éventuellement un contrôle à un stade gravidique plus tardif dans les populations à risque. Une contamination du nourrisson lors de l'accouchement à partir d'un chancre génital maternel est également possible.

Le mode de contamination d'origine professionnelle, bien que cité historiquement, est théoriquement toujours possible, mais il ne s'envisage qu'en cas de non respect des règles de pratiques élémentaires d'hygiène (ports de gants lors de l'examen) ou d'accident (piqûre lors d'un prélèvement local…).



Photo 34-1 **Chancre syphilitique.**

SYPHILIS PRIMAIRE

Le chancre syphilitique (Photo 34-1) correspond à une érosion ou ulcération développée sur la zone d'inoculation du tréponème. Le chancre syphilitique typique réalise une érosion unique, propre, superficielle de 5 à 10 mm de diamètre, arrondie ou ovalaire, de surface rouge vif, indolore et indurée. En réalité seul le critère « induration », se traduisant par l'impossibilité de plisser entre 2 doigts la surface de l'ulcération, est vraiment évocateur de la nature syphilitique d'un chancre. Le chancre survient environ trois semaines après le rapport contaminant. Il siège volontiers dans le sillon balano-préputial, sur la vulve ou la paroi vaginale. Il peut également concerner la muqueuse buccale ou la région péri-anale voire la muqueuse anale. Le chancre atteint son développement maximal après deux semaines d'évolution, puis régresse ensuite. Le diagnostic est souvent plus difficile et la sémiologie locale modifiée par une éventuelle surinfection (ulcération sale, douloureuse), voire par des traitements locaux ou généraux (antiseptiques, antibiotiques…). De fait, toute ulcération génitale aiguë est à considérer et à traiter comme une syphilis. Au chancre s'associent des adénopathies satellites

inguinales en cas de chancre génital, indolores et non inflammatoires. La réaction ganglionnaire est souvent modérée en cas de chancre génital ou anal, non repérable en cas de chancre rectal, cervical ou vaginal. Classiquement, l'une des adénopathies est parfois beaucoup plus volumineuse que les autres. Cependant, les adénopathies de la syphilis ont souvent une allure bien banale dénuée de toute spécificité. Une adénopathie volumineuse et très inflammatoire est plus évocatrice de chancre mou ou de lymphogranulomatose vénérienne que de celui de syphilis.

SYPHILIS SECONDAIRE

Cette phase, d'une durée moyenne de 2 ans environ, est caractérisée par la survenue successive de plusieurs types de manifestations cutanéo-muqueuses séparées de quelques semaines ou mois par des phases dénuées de symptômes cliniques. Ces manifestations cutanéo-muqueuses, volontiers polymorphes et trompeuses, s'associent à des degrés divers à des signes généraux et viscéraux plus ou moins marqués témoignant de la dissémination systémique du tréponème.

Manifestations cutanéo-muqueuses

La roséole syphilitique (« première floraison ») est une éruption maculeuse discrète, passant volontiers inaperçue, constituée de macules de 5 à 10 mm de diamètre, rosées, planes, non prurigineuses, non squameuses, localisées au cou et à la racine des membres, avec respect du visage. Elles régressent spontanément en moins d'un mois, le plus souvent en 7 à 10 jours, sans séquelles. Elles laissent rarement place à des éléments dyschromiques (exemple historique du « collier de Vénus » des faces latérales du cou chez la femme). Les diagnostics différentiels de toxidermie ou de virose peuvent être évoqués à ce stade.

Les syphilides papuleuses secondaires (« deuxième floraison ») surviennent plus tardivement mais font parfois suite immédiate à la roséole. Les lésions sont toujours papuleuses, voire papulosquameuses et très polymorphes, squameuses, croûteuses, voire plus rarement ulcérées, voire nécrotiques. La fine desquamation périlésionnelle classique dite « collerette de Biett » est très inconstante et peu spécifique. Plus que leur aspect c'est leur topographie qui est évocatrice : l'atteinte palmoplantaire en particulier est assez caractéristique, bien que non pathognomonique. Les lésions siègent électivement à cheval sur les plis palmaires ou plantaires et sont plus volontiers infiltrées que papuleuses (Photo 34-2). Chez les sujets noirs, elles font discuter des lésions hyperpigmentées ethniques physiologiques. Les atteintes commissurales labiales et l'atteinte des

sillons nasogéniens et du sillon mentonnier, sont également évocatrices. Cependant, aucune topographie n'est épargnée et si la présence des localisations lésionnelles sus-citées est très évocatrice du diagnostic, leur absence ne permet aucunement de l'exclure. La durée des lésions est de 1 à 6 mois. Des lésions érosives sont possibles. Elles sont contagieuses.

Les syphilides muqueuses sont également très contagieuses. On distingue les plaques muqueuses des syphilides papulo-érosives. Les *plaques muqueuses* sont des érosions arrondies ou ovalaires, superficielles, non infiltrées, rosées, multiples, contemporaines de la première floraison. Elles peuvent affecter toutes les muqueuses mais l'atteinte buccale est plus fréquente. Sur la langue, les plaques dites fauchées ne correspondent pas véritablement à des érosions, mais à des zones de dépapillation de la muqueuse. Les syphilides papulo-érosives sont de survenue classiquement plus tardive et réalisent des papules et des plaques à surface érosive, parfois végétante de la région périanale ou génitale.

Une alopécie peut survenir après la roséole sous forme de plaques de 2 à 4 cm surtout temporo-occipitales et rétro-auriculaires. Elle est spontanément régressive. Une dépilation des sourcils peut s'observer également.



Photo 34-2 **Syphilis secondaire : papules cuivrées.**

Signes généraux et viscéraux

Les syphilides papuleuses secondaires témoignent d'une dissémination de l'infection et peuvent par conséquent s'accompagner de signes généraux et viscéraux parfois graves. Bien que l'état général soit habituellement normal on peut observer une fièvre parfois élevée, une anorexie, une polyadénopathie très fréquente, constituée de petits ganglions fermes indolores volontiers présents dans les aires ganglionnaires cervicales postérieures, sous-occipitale et épitrochléennes, une hépatosplénomégalie (10 % des cas) associée à une cholestase et une cytolyse biologique. D'autres signes viscéraux sont possibles :

– des signes ostéo-articulaires avec ostéite et périostite affectant plus souvent les os longs, le crâne, les côtes, volontiers responsables de douleurs osseuses, de myalgies et d'arthralgies avec parfois mono- ou polyarthrite affectant les grosses articulations ;

– des signes neurologiques avec méningite aiguë syphilitique possible, bien que rare. L'atteinte méningée est souvent asymptomatique. Des céphalées et un syndrome méningé sont rarement observés, pouvant motiver une ponction lombaire mettant en évidence une hypercellularité avec hyperlymphocytose du liquide céphalorachidien et une hyperprotéinorachie. Des uvéites sont également possibles ;

– une atteinte rénale résultant d'une glomérulonéphrite extramembraneuse peut se traduire par une protéinurie ou beaucoup plus exceptionnellement par un syndrome néphrotique.

SYPHILIS TERTIAIRE

Si la syphilis n'est pas traitée lors des stades précédents, elle entre dans une phase de latence souvent prolongée voire définitive mais elle peut aussi précéder l'évolution vers des manifestations tertiaires rares actuellement du fait du recours assez large à l'usage des antibiotiques, bêtalactamines en particulier, chez la majorité des individus.

Cette phase tertiaire est marquée par des complications cutanéomuqueuses, neurologiques et cardiaques. La recherche clinique des manifestations décrites ci-après est de mise devant toute syphilis latente sérologique.

• *Les complications cutanéo-muqueuses* réalisent des nodules superficiels rouge foncé souvent ulcérés (« gommes syphilitiques ») multiples évoluant vers le ramollissement. Ces lésions chroniques, indolores, ont une évolution progressivement destructrice. Les muqueuses buccales et les voies aériennes supérieures peuvent être affectées par ces gommes à l'origine de délabrements historiques du massif facial par

exemple en raison de leur association possible avec *des complications osseuses* (« gommes osseuses ») affectant les os du crâne, les tibias, la ceinture scapulaire.

• *Les complications cardiovasculaires* résultent d'une atteinte des gros vaisseaux avec un tropisme particulier pour l'aorte. Des atteintes asymptomatiques, avec simples calcifications de l'aorte ascendante aux atteintes symptomatiques plus graves, avec insuffisance aortique, anévrysme aortique et atteinte coronarienne, à différents stades de gravité, sont possibles.

• *Les complications neurologiques* réalisent des tableaux cliniques variés. Il est classique de distinguer les syphilis méningovasculaires des atteintes parenchymateuses. Des tableaux cliniques neurologiques divers sont possibles :

– manifestations de type démentiel dans le contexte de tableaux historiques de « paralysie générale ». Rappelons à cette occasion qu'au XXI[e] siècle un test syphilitique reste indiqué devant tout syndrome démentiel ;

– des manifestations tabétiques avec atteinte de la sensibilité profonde par lésions des cordons postérieurs ;

– ou des manifestations oculomotrices intrinsèques responsables du classique signe d'Argyll-Robertson (abolition du réflexe photomoteur direct avec persistance d'un réflexe photomoteur consensuel et conservation du réflexe lors de l'accommodation-convergence) ;

– ou toute manifestation focale ou plus étendue dans le contexte d'une atteinte méningovasculaire.

SYPHILIS CONGÉNITALE

Avant le 5[e] mois, le fœtus n'est pas réceptif à l'infection. Après ce terme, le risque de contamination est d'autant plus élevé que la syphilis maternelle est plus récente. Des tableaux variés de syphilis congénitale à évolution précoce ou tardive sont rapportés.

En cas d'infestation massive un avortement spontané est possible. Plus souvent, le tableau réalisé se manifeste par une symptomatologie polymorphe se développant dans les jours ou les semaines suivant la naissance. Il associe à des degrés divers des lésions cutanées à type de rhagades des commissures labiales, de papules du tronc, de bulles palmoplantaires à des lésions muqueuses érosives nasales ou buccales, des lésions viscérales hépatospléniques, ostéochondrales, et neurologiques (convulsions).

Découverte à un stade de survenue plus tardif, la syphilis congénitale peut se manifester par des dystrophies osseuses tibiales, des malformations dentaires, une kératite, une surdité, des gommes.

SYPHILIS ET INFECTION VIH

Bien qu'initialement certaines publications ont évoqué la possibilité d'une prévalence plus élevée des formes atypiques de syphilis chez les sujets infectés par le VIH, le recul actuel a permis de montrer qu'il n'en était rien et que les formes décrites comme très inhabituelles chez les sujets VIH+ correspondaient à des formes largement décrites dans tous les traités dermatologiques anciens. L'évolution de la sérologie est classique bien que d'exceptionnelles syphilis à sérologie négative aient été rapportées. Au cours des syphilis précoces, des chancres multiples, des signes de syphilis primaire et secondaire de survenue simultanée et des réactions d'Herxheimer plus fréquentes sont rapportés chez les sujets infectés par le VIH. Il n'y a pas d'indication de ponction lombaire en l'absence de signes neurologiques et/ou ophtalmologiques chez ces patients. Au cours des syphilis latentes sérologiques, certains préconisent une ponction lombaire systématique quand le VDRL est supérieur à 32 ou les lymphocytes CD4 inférieurs à $350/mm^3$ (Photo 34-3).

DIAGNOSTIC POSITIF

L'impossibilité de cultiver le tréponème impose le recours à l'examen microscopique direct d'un prélèvement effectué sur le chancre ou une lésion ulcérée de syphilis secondaire. Il est probable que dans un avenir proche, le diagnostic microbiologique de syphilis fera appel à des techniques de détection moléculaire du tréponème après collecte sur un simple écouvillonnage lésionnel. Néanmoins, le diagnostic de syphilis repose toujours sur la mise en évidence des spirochètes responsables à l'examen direct au microscope à fond noir sur des prélèvements lésionnels et sur la pratique de la sérologie. En pratique, en France, le diagnostic sérologique repose sur 2 types de tests : un test tréponémique d'agglutination, le TPHA, et un test non tréponémique, le VDRL.

Mise en évidence du tréponème à l'examen direct

Syphilis primaire. L'examen direct au microscope à fond noir (ou ultra-microscope) peut mettre en évidence *Treponema pallidum* dans la sérosité de l'ulcération après grattage au vaccinostyle. Le tréponème est reconnu sur sa taille, sa forme hélicoïdale et sa mobilité. Des faux négatifs sont cependant possibles en cas de traitement antiseptique local préalable. La présence de spirochètes saprophytes de la muqueuse

buccale rend cet examen peu interprétable lorsque le chancre est buccal. Cet examen a une grande valeur au stade initial c'est-à-dire dans les premiers jours du chancre car la sérologie est d'interprétation difficile à ce stade. Dans les premiers jours, elle est en effet négative. Le FTA/ test le plus précoce à se positiver, n'est positif que 5 à 7 jours après le début du chancre, suivi par le TPHA (entre 8 et 10 jours) et le VDRL (entre 10 et 20 jours).

Syphilis secondaire. La recherche de tréponèmes par examen direct sur fond noir sur des lésions cutanéo-muqueuses de syphilis secondaire ne sera positive que sur des lésions érosives. En pratique, à ce stade la sérologie est constamment positive.



Photo 34-3 **Syphilis secondaire VIH+.**

Sérologie

La sérologie reste l'outil majeur du diagnostic de syphilis. Elle est systématiquement pratiquée chez tout sujet à risque et dès que l'on suspecte une syphilis. Après la disparition du chancre, elle demeure le seul outil diagnostique. Il faut néanmoins souligner sa possible négativité lors des premiers jours du chancre et son absence de spécificité absolue vis-à-vis du tréponème. En effet, les tests utilisés en pratique courante ne permettent pas de distinguer la syphilis des tréponématoses endémiques (pian, béjel, pinta…). Les tests disponibles sont multiples et se divisent en deux groupes : les tests détectant des antigènes non spécifiques (non tréponémiques) et les tests à antigènes tréponémiques.

Tests non tréponémiques

Le test non tréponémique le plus employé est le *VDRL* (*Veneral Disease Research Laboratory*). Économique et rapide à mettre en œuvre, il permet de visualiser la formation d'agglutinats exprimée de façon qualitative en croix (0 à ++++) ou quantitative en unités inverses de la dernière dilution positive (de 1 à 1 024 ou plus). Ce test présente un intérêt dans le suivi de l'évolutivité de la maladie (stade, contagiosité…) et de l'efficacité du traitement. Il se positive 10 à 15 jours après la formation du chancre. Son titre est maximal en phase secondaire ou latente précoce, puis diminue très lentement ensuite. Une augmentation de 2 dilutions (× 4) est considérée comme témoin d'une infection active ou d'une réinfection. La négativation du VDRL est un argument fort en faveur de la guérison. Il s'agit du premier test qui se négative. Cette négativation n'intervient cependant que 2 à 3 ans après le traitement, de façon variable en fonction du stade de la syphilis traitée et est inconstante. La diminution du titre doit être de 2 dilutions à 3 mois. Si le titre ne baisse pas, un échec thérapeutique doit être envisagé. Le VDRL n'est pas spécifique, il peut être positif à taux faibles au cours de situations diverses : grossesse, cirrhose, toxicomanie intraveineuse, affections auto-immunes, syndrome des antiphospholipides, infections virales (mononucléose infectieuse, hépatites virales), parasitaires, dysglobulinémie, infarctus du myocarde.

Tests tréponémiques

Ils utilisent des antigènes extraits de *T. pallidum.* Le plus utilisé est le *TPHA* (*Treponema Pallidum Hemagglutination Assay*) où l'antigène est extrait d'un lysat de *T. pallidum* adsorbé sur des hématies. Ce test économique, sensible et spécifique, est exprimé comme le VDRL de façon qualitative ou quantitative. Au cours du dépistage, le sérum est testé au 1/80e. Ce test se positive entre 7 et 10 jours après le chancre. Il reste le

plus souvent positif pendant des années, voire définitivement, et ne présente pas, contrairement au VDRL, d'intérêt dans le suivi thérapeutique.

Le FTA Abs repose sur une technique d'immunoflurescence indirecte mettant en évidence les anticorps après réaction avec une suspension standardisée d'antigènes tréponémiques fixés sur une lame. Les résultats sont exprimés en fonction de la dilution et de l'intensité de fluorescence. Il s'agit plutôt d'un examen de confirmation en cas de dépistage positif. Ce test est sensible et spécifique. Une technique de FTA-IgM permet de détecter les anticorps précoces. Il se positive 5 à 8 jours après le chancre.

Le test de Nelson, test d'immobilisation réalisé sur des tréponèmes vivants de souche Nichols, n'a plus sa place dans la démarche diagnostique et thérapeutique au cours de la syphilis.

Les tests ELISA utilisant des antigènes purifiés ou des protéines recombinantes, ainsi que les Western Blot mettant en évidence des anticorps dirigés contre des antigènes protéiques purifiés spécifiques de *T. pallidum* dont l'intérêt est à évaluer au cours des syphilis congénitales, n'ont pas leur place en routine.

La recherche d'IgM spécifiques, anticorps apparaissant dès la 2e semaine de l'infection, présente un intérêt en cas de syphilis congénitale, de contage récent, de réinfection ou de syphilis neurologique. Ces anticorps diminuent rapidement en cas de traitement adéquat et disparaissent quelques mois après le traitement. Ils sont détectables au cours de la phase secondaire également. Les techniques reposent sur le « classique FTA-IgM » effectué sur sérum entier ou sur sérum fractionné (– 19S FTA-IgM), ou sur des techniques d'immunocapture ou d'hémagglutination (SPHA), voire sur ELISA ou Western Blot.

Situations pratiques, cinétique des anticorps, interprétation de la sérologie

Syphilis primaire. Le FTA Abs se positive 5 à 7 jours après le début du chancre, le TPHA entre 7 et 10 jours, le VDRL entre 10 et 15 jours.

Syphilis secondaire. Tous les tests sont positifs. Le TPHA (et le FTA) reste(nt) habituellement positif(s) après traitement quand l'affection a eu une évolution de plus de 6 mois.

Stades tardifs, syphilis tertiaire. Les tests sont positifs à des taux variables. Le VDRL à très long terme peut se négativer.

Syphilis congénitale. La sérologie syphilitique est obligatoire au cours du premier trimestre de la grossesse. Elle doit être renouvelée avant l'accouchement dans les populations à risque. Dans les premières semaines de vie, le diagnostic sérologique est plus difficile à interpréter en raison du transfert des IgG maternelles et le FTA-IgM est parfois pris

en défaut. Retenons que tout nouveau-né chez lequel est suspectée une syphilis congénitale doit être systématiquement traité par pénicilline.

La présence d'IgM spécifiques affirme le diagnostic de syphilis congénitale en sus des arguments suivants : augmentation des titres d'anticorps ou stabilité des titres sur 2 dosages effectués à 4 semaines d'intervalle, titres plus élevés chez l'enfant que chez la mère.

Interprétation des sérologies

Bien que la pratique de tests quantitatifs rende plus facile l'interprétation des résultats sérologiques, elle est parfois délicate et doit systématiquement intégrer les facteurs suivants : données de l'anamnèse (antécédents, notion de chancre, de tests antérieurs, traitement…), origine géographique du patient, données de l'examen clinique.

Dans le doute, il convient de toujours retenir le diagnostic de syphilis plutôt que celui de tréponématose endémique et de toujours considérer – vu la difficulté à évaluer l'ancienneté d'une syphilis sur les données sérologiques, – que la syphilis est tardive et que le patient atteint est à risque de neurosyphilis.

Cas pratiques

• *La négativité du VDRL et du TPHA* rend l'hypothèse d'une syphilis plus qu'improbable. On ne doit cependant pas méconnaître cette possibilité au stade tout initial de l'infection (premiers jours du chancre). Le contexte d'une prise de risque sexuel, l'appartenance à une population exposée, la notion d'un contact récent avec un partenaire atteint de syphilis font évoquer cette possibilité. Cette situation peut également rendre compte de la guérison d'une syphilis traitée très précocément. Le souvenir du traitement de cette dernière (caractère douloureux de l'injection de pénicilline) peut être retrouvé.

• *La négativité du VDRL et la positivité du TPHA* peuvent s'observer au cours :

– d'une syphilis précoce ;

– d'une syphilis guérie traitée tardivement : « cicatrice » sérologique ;

– d'une syphilis ancienne non traitée (rare) ;

– des séquelles de tréponématose endémique ;

– d'une fausse positivité du TPHA parfois observée au cours de situations telles que les affections auto-immunes, la toxicomanie intraveineuse, la lèpre…

Le FTA Abs peut apporter des arguments supplémentaires au cours de cette situation.

• *La positivité du VDRL et la négativité du TPHA* sont possibles au cours d'une syphilis précoce. Cette situation doit faire pratiquer un FTA

Abs dont la positivation précoce permet de distinguer une syphilis primaire au cours des premiers jours du chancre (FTA Abs positif) d'un faux VDRL positif (*voir ci-dessus*).

• *La positivité du VDRL et du TPHA* affirme la tréponématose sans préjuger de son caractère ancien ou récent. L'anamnèse et les titres mesurés pour le VDRL en particulier permettent d'étoffer l'argumentation. Dans tous les cas, en l'absence de notion d'un traitement antérieur, et au moindre doute cette dernière situation doit conduire à effectuer un traitement.

Traitement de la syphilis

Comme au cours de toute infection sexuellement transmise, le clinicien doit effectuer une enquête visant à dépister et traiter tous les partenaires sexuels du patient.

Antibiotiques efficaces

Pénicilline. La pénicilline constitue le traitement de choix de la syphilis. Aucun cas de résistance à la pénicilline n'a été rapporté. On ne dispose actuellement d'aucune méthode permettant de cultiver *T. pallidum* ce qui ne permet aucune évaluation in vitro de l'efficacité des traitements. Celle-ci ne peut être jugée que sur l'évolution clinique avec absence de rechute. L'efficacité des schémas thérapeutiques classiques à base de pénicilline est quasiment constante sous réserve de l'obtention de taux tréponémicides prolongés : 10 jours pour une syphilis précoce ; 30 jours pour une syphilis tardive. La pénicilline G aqueuse permet d'obtenir des taux tréponémicides durant quelques heures, la procaïne pénicilline ou la bénéthamine pénicilline (Biclinocilline®) durant 24 heures et la benzathine benzyl pénicilline (Extencilline®) durant 2 semaines. Le seul facteur limitant l'usage de la pénicilline est d'ordre allergique et toutes autres thérapeutiques de la syphilis ne se discutent que dans ce contexte. Les accidents mortels sont exceptionnels (1/100 000) et, en cas d'allergie à la pénicilline un nouvel épisode allergique ne surviendrait que chez 10 % des sujets. Cependant le risque d'accident grave incite chez les patients allergiques (environ 6 % des patients) à recourir à une autre antibiothérapie par cyclines. Dans les cas où une pénicillinothérapie est impérative, c'est-à-dire en cas de neurosyphilis, de syphilis au cours de la grossesse ou de syphilis congénitale, la pénicilline est préconisée, après une désensibilisation préalable selon une procédure standardisée en hospitalisation sur une journée.

La classique *réaction de Jarisch Herxheimer* doit être distinguée d'une réaction allergique à la pénicilline. Il s'agit d'une exacerbation

des manifestations cliniques contemporaine d'une lyse tréponémique massive. Elle est indépendante de la dose de pénicilline. Sa fréquence et son intensité varient en fonction du stade de la maladie. Elle peut être partiellement prévenue par la prescription d'une corticothérapie générale brève la veille du traitement et les 3 jours suivants (0,5 mk/kg de prednisone). Cette option ne se discute qu'en cas de syphilis tardive.

Autres antibiotiques. Les cyclines sont la seule alternative à la pénicilline en cas d'allergie. Bien que des publications aient fait état de l'efficacité de la ceftriaxone, cette dernière expose à des réactions allergiques croisées en cas d'allergie à la pénicilline et son activité anti-tréponémique est faible. Elle n'apporte aucun avantage par rapport à la classique pénicilline. La *tétracycline base* est la mieux étudiée. Les taux de retraitement à 1 et 2 ans avec cette dernière sont similaires à ceux observés avec la benzathine pénicilline. La posologie est de 2 g/j en 4 prises pendant 15 jours en cas de syphilis précoce et pendant 30 jours en cas de syphilis tardive. La *doxycycline* est également efficace et d'un usage plus simple à la dose de 200 mg/j en 2 prises pendant 15 jours en cas de syphilis précoce et pendant 30 jours en cas de syphilis tardive. L'utilisation des cyclines au cours de la grossesse est contre-indiquée en raison du risque de dyschromie dentaire (affectant les dents de lait) surtout en cas d'utilisation après la 25e semaine de grossesse.

Les macrolides, les phénicols, les sulfamides, les aminosides ne sont pas recommandés.

Modalités thérapeutiques

On distinguera quatre tableaux : syphilis précoce, syphilis tardive en excluant la neurosyphilis, et syphilis congénitale.

Syphilis précoce. Une injection **unique** de 2,4 millions d'unités de benzathine benzyl pénicilline est suffisante. Le VDRL se négative entre 1 an (forme primaire) et 2 ans (forme secondaire). En cas d'allergie à la pénicilline, on utilisera la doxycycline : 200 mg/j en 2 prises pendant 15 jours. À ce stade, il n'est pas nécessaire d'effectuer une ponction lombaire. La surveillance biologique s'effectue sur le VDRL quantitatif à 3 mois, 6 mois, 1 an et 2 ans. Le titre du VDRL doit diminuer d'un facteur 4 (2 dilutions) à 3 mois. Un nouveau traitement selon les mêmes modalités est prescrit si la cinétique de décroissance est plus lente voire nulle ou si on observe une réascension du VDRL qui témoignerait d'une recontamination. La cinétique de décroissance des anticorps est cependant parfois plus lente en particulier en cas d'immunodépression.

Syphilis tardive en excluant la neurosyphilis. Avant tout, il convient d'éliminer une neurosyphilis par la pratique d'un examen neurologique minutieux comprenant au minimum une recherche de troubles de la sensibilité profonde aux membres inférieurs (perception

de la position des segments de membres, test au diapason…), une recherche d'anomalies des réflexes ostéotendineux rotuliens et achilléens, une recherche d'anomalies oculomotrices intrinsèques (réflexes achilléens photomoteurs…), et une évaluation psychiatrique minimale. **Un examen ophtalmologique est également requis.** Il faut disposer du résultat d'un test au VIH récent. Si ces examens sont normaux, en l'absence d'allergie à la pénicilline, il n'est pas nécessaire de faire une ponction lombaire et le traitement repose sur la benzathine benzyl pénicilline : 3 injections successives de 2,4 millions d'unités espacées d'une semaine. Dans les autres cas, la ponction s'impose. La présence de 2 des 3 critères suivants dans le LCR définit la neurosyphilis asymptomatique : hypercellularité, hyperalbuminorachie, positivité du VDRL dans le LCR. Il faut toutefois savoir que la normalité du LCR n'élimine pas formellement une neurosyphilis. La positivité du TPHA ou du FTA n'est pas un argument en faveur de la neurosyphilis, mais leur négativité ne permet pas d'écarter ce diagnostic. Si le LCR est normal on revient au schéma précédent faisant appel aux 3 injections de benzathine benzyl pénicilline. En cas d'allergie à la pénicilline ou chez la femme enceinte, on a recours à un traitement par pénicilline après désensibilisation en milieu hospitalier.

Neurosyphilis. Le traitement recommandé repose sur la pénicilline G par voie intraveineuse en perfusion continue à la dose de 20 millions d'unités par jour pendant 15 jours. Il n'y a aucune alternative. En cas d'allergie, une désensibilisation par voie orale en milieu hospitalier est préconisée. Une ponction lombaire de contrôle est préconisée à 6 semaines et un nouveau contrôle à 3-6 mois en cas d'anomalies.

Syphilis congénitale. Ce diagnostic est suspecté :

– chez un enfant asymptomatique en cas de syphilis maternelle traitée, soit tardivement au cours de la grossesse en pratique après la 20e semaine, soit par une antibiothérapie autre que la pénicilline, en l'absence de baisse ou négativation du VDRL chez le nourrisson à 6 mois, ou en cas d'ascension du VDRL sur 2 contrôles espacés de 3 mois. La pratique de la ponction lombaire et de radiographies osseuses est indiquée. Si le LCR est normal une simple surveillance est préconisée. Si le LCR est anormal (VDRL positif par exemple) un traitement par pénicilline G à la posologie de 50 000 unités/kg en 2 injections IM ou par voie veineuse pendant une durée minimale de 10 jours s'impose. Un contrôle sérologique quantitatif sanguin est nécessaire à 1, 2, 4, 6 et 12 mois ou au moins jusqu'à négativation du VDRL et tous les 6 mois dans le LCR jusqu'à négativation ;

– chez un enfant symptomatique, présentant des lésions évocatrices (cutanées ou ostéochondrales) le traitement est systématique selon les modalités thérapeutiques et la surveillance sus-décrites

Syphilis et infection à VIH. Pour certains, la pratique de la ponction lombaire doit être systématique car les échecs décrits du traitement classique résulteraient d'une invasion précoce du système nerveux central et de l'immunodépression. Pour d'autres, elle ne se justifie qu'en cas de syphilis tardive chez des sujets ayant moins de 350 C/mm^3 et en cas de VDRL > 32. Si la ponction lombaire est effectuée, l'absence d'anomalies cliniques et biologiques (données du LCR) permet de se contenter d'un traitement classique sous réserve de la possibilité d'une surveillance clinique et biologique adéquate (VDRL quantitatif). Si la ponction lombaire est refusée ou au moindre doute sur une neurosyphilis ou en l'absence de suivi régulier possible, un traitement renforcé par perfusion IV de pénicilline G est indiqué.

CHANCRE MOU

Le chancre mou est une infection sexuellement transmissible (IST), rare dans les pays industrialisés, essentiellement observée au retour de voyage tropicaux. Il est en revanche endémique en zone tropicale d'Afrique subsaharienne, d'Asie ou d'Amérique latine.

L'agent responsable est *Haemophilus ducreyi*, bacille Gram négatif, à l'origine d'ulcérations génitales.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le chancre mou est plus fréquent chez l'homme que chez la femme. Sa durée d'incubation est en général courte (3 à 7jours). L'affection débute par une papule inflammatoire bordée d'un fin liséré érythémateux. En deux à trois jours se forme une pustule qui se rompt pour donner un chancre de 5 à 10 mm de diamètre, arrondi ou ovalaire, bien circonscrit, sans induration, entamant franchement le derme, douloureux. Les bords sont bien délimités, irréguliers et décollés. Le fond est d'aspect granuleux et saigne facilement au contact. Il peut être partiellement rempli par un exsudat nécrotique et purulent. La base du chancre est souple, plus ou moins œdématiée. Il peut exister des ulcérations multiples, par inoculations multiples ou par auto-inoculation.

Le chancre mou siège de préférence sur la partie cutanée des organes génitaux. Chez l'homme, les sites les plus fréquemment atteints sont le prépuce, le frein et le sillon balano-préputial. Chez la femme, la majorité des lésions siège au niveau des lèvres, de la fourchette, du vestibule et du clitoris.

Diverses formes cliniques ont été décrites : chancre « géant » (plus de 2 cm de diamètre), chancre mou folliculaire (simulant une folliculite), chancre « nain », chancre mou « volant » (ulcéré guérissant en 4 à 6 jours), chancre mou papuleux (à différencier d'une syphilis secondaire), chancre phagédénique (exceptionnel).

Une adénopathie satellite se développe chez 30 à 50 % des patients en une à deux semaines après la constitution du chancre ; elle est habituellement inguinale et unilatérale. Elle peut rapidement devenir fluctuante, se fistuliser spontanément à la peau par un seul pertuis. La formation du bubon s'accompagne parfois d'une fièvre à 38-38,5 °C.

Des chancres mixtes sont possibles avec mise en évidence dans l'ulcération du virus *Herpes simplex* et/ou de *Treponema pallidum* (*voir* Chapitre 14).

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Il repose sur la mise en évidence, au niveau du chancre ou de l'adénopathie, de la présence de *H. ducreyi*.

Prélèvement

Il se fait sur les berges du chancre à l'aide d'un écouvillon ; au niveau de l'adénopathie par ponction avant fistulisation (cela a également un intérêt thérapeutique).

L'isolement de *H. ducreyi* est plus difficile au niveau de l'adénopathie qu'au niveau du chancre car l'adénopathie est moins riche en bactéries. Il faut inoculer directement les prélèvements sur les milieux de culture appropriés.

Examen direct

Un frottis est réalisé et coloré par la coloration de Gram. Il permet d'observer d'abondants polynucléaires et *H. ducreyi* sous forme de bacilles Gram négatif à coloration bipolaire, groupés en banc de poissons ou en longue chaîne, très évocateurs du diagnostic.

Il peut être intracellulaire, mais on l'observe le plus souvent à l'extérieur des polynucléaires.

Cet examen manque de sensibilité (50 % par rapport à la PCR).

Culture

H. ducreyi est une bactérie de culture délicate. La culture n'est pratiquée, comme la technique de détection par PCR plus sensible, que par des laboratoires spécialisés.

Le milieu qui semble avoir la meilleure sensibilité est constitué de gélose de base GC (Gibco) enrichie de 1 à 2 % d'hémoglobine, 5 % de SFB, 10 % d'enrichissement CVA et additionnée de vancomycine. L'incubation des milieux doit être faite à 35 °C, en atmosphère humide enrichie de 5 à 10 % de CO_2.

Les colonies de *H. ducreyi* apparaissent en 2 à 5 jours.

TRAITEMENT

Plusieurs antibiotiques sont efficaces en cas de chancre mou. On préfèrera les traitements minutes

• Ceftriaxone (Rocéphine®) à raison de 1 g en intramusculaire en dose unique.

• Azithromycine : 1 g par voie orale en dose unique.

• Ciprofloxacine : 500 mg 2 fois par jour pendant 3 jours.

• Érythromycine : 1 g deux fois par jour per os pendant 10 jours.

En cas de chancre mixte, ce traitement ne dispense pas du traitement de la syphilis selon les modalités sus-décrites.

Comme toute ulcération génitale, le chancre mou est un co-facteur important dans la transmission du VIH.

Un traitement efficace entraîne la disparition de la bactérie de l'ulcère dans les 3 jours et une disparition du chancre en une dizaine de jours en moyenne. L'efficacité du traitement se juge sur l'ulcération. Une augmentation temporaire de la taille du bubon inguinal et l'apparition d'une fistulisation ne sont pas des critères d'inefficacité thérapeutique. Des ponctions répétées éviteront le plus souvent l'incision chirurgicale.

En cas de chancre mixte, le traitement du chancre mou ne dispense évidemment pas du traitement de la syphilis selon les modalités sus-décrites.

GONOCCOCIES

La gonococcie est due à *Neisseria gonorrhœæ*, bactérie Gram négatif de type diplocoque, principalement intracellulaire. Il s'agit d'une affection fréquente dans les pays en voie de développement, et quoique

plus rarement observée dans les pays développés, cette infection est en recrudescence depuis quelques années, en particulier dans certaines populations à risque.

Plusieurs formes cliniques sont individualisables. Toutes sont responsables de complications potentielles graves en l'absence de traitement précoce adéquat.

INFECTIONS GÉNITALES NON COMPLIQUÉES CHEZ L'HOMME : URÉTRITE GONOCOCCIQUE

Clinique

Après une incubation courte (environ 48 heures) et dans tous les cas inférieure à 5 jours, la symptomatologie typique est « bruyante ». L'écoulement urétral est purulent, jaunâtre ou verdâtre associé à une dysurie marquée (« chaude-pisse »). Dans les formes non compliquées, il n'y pas d'adénopathie satellite ni de fièvre et le reste de l'examen clinique est normal. Plus rarement l'écoulement est clair. La gêne urétrale est exceptionnellement isolée. Le portage asymptomatique est rarissime. On observe plus rarement une balanite (sujet non circoncis).

Une *anorectite* ou une *pharyngite* spécifiques sont possibles, rarement symptomatiques, plus fréquentes chez l'homosexuel.

Diagnostic positif

Le diagnostic bactériologique est en général facile. Il repose sur l'examen direct du frottis de l'écoulement coloré au Gram ou au bleu de méthylène ; la sensibilité de cet examen est proche de 100 %.

Un prélèvement pharyngé et anal est indiqué chez l'homosexuel masculin

Il permet de visualiser des diplocoques intracellulaires Gram négatif, affirmant le diagnostic dont la confirmation est apportée en 24 à 48 heures par les cultures sur milieux spéciaux (gélose chocolat ou milieu au sang cuit, atmosphère riche en CO_2). L'antibiogramme permet de rechercher des résistances aux antibiotiques dont la fréquence a beaucoup augmenté ces dernières années.

La place des techniques de dépistage par PCR couplées à la détection du chlamydia désormais disponible est en cours d'évaluation. Elles permettent d'identifier le gonocoque sur des prélèvements « non invasifs » (1er jet d'urine par exemple).

Le traitement précoce permet d'éviter l'évolution vers les complications (orchi-épididymite ou prostatite…).

Complications des urétrites gonococciques

Une gonococcie non diagnostiquée et non traitée peut se compliquer d'une orchi-épididymite aiguë responsable de la survenue d'une grosse bourse douloureuse inflammatoire, unilatérale, associée à une augmentation de volume de l'épididyme sensible à la palpation. Ces symptômes surviennent volontiers en contexte fébrile et cette complication expose à un risque d'obstruction épididymaire, avec azoospermie uni-, voire bilatérale, et stérilité secondaire.

Les prostatites gonococciques sont plus rares, responsables d'une dysurie majeure avec fièvre élevée, associée à des douleurs périnéales. Le toucher rectal objective une prostate ramollie très douloureuse.

Des cowpérites, tysonites, ou balanites sont possibles. Une septicémie, une conjonctivite gonococcique (manuportage) sont plus rarement observées.

INFECTIONS GÉNITALES NON COMPLIQUÉES CHEZ LA FEMME : GONOCOCCIES FÉMININES

Clinique

L'infection gonococcique féminine est le plus souvent asymptomatique. Elle peut être responsable de leucorrhées d'abondance variable rarement purulentes, voire hémorragiques ; des leucorrhées d'allure banale voire absentes en cas de cervicite isolée sont possibles. Une symptomatologie urétrale parfois isolée (brûlures mictionnelles, dysurie..) peut s'observer. Au spéculum, une cervicite avec col hémorragique friable et écoulement purulent à l'endocol peut être observée mais le col peut être normal. On recherche une bartholinite, une infection des glandes de Skene et surtout des signes d'annexite (salpingite aiguë).

Diagnostic positif

Examen direct et cultures : le diagnostic repose non pas tant sur l'examen direct d'un frottis endocervical, sur lame avec coloration au bleu de méthylène et surtout au Gram (présence de polynucléaires, disparition des bacilles de Döderlein) que sur la culture sur milieu spéciaux. En effet l'examen direct est difficile à interpréter car des polynucléaires neutrophiles sont normalement présents au niveau cervical et la flore cervicovaginale normale est riche. La sensibilité de l'examen direct est faible (20 à 30 %). Une recherche de gonocoque doit être effectuée au méat urétral. Des urétrites gonococciques, bien que rares, sont en effet

possibles, tout comme les anorectites (10 à 20 % d'atteintes anorectales en cas d'atteinte génitale) et des pharyngites spécifiques. Ce sont surtout les cultures sur milieux spéciaux qui permettent identification et antibiogramme.

Un prélèvement pharyngé et anal est indiqué chez la femme.

Un traitement précoce et adapté permet de prévenir les complications.

PCR : les tests d'amplification génique par PCR de *Neisseria gonorrhoeae*, dont certains couplés à la détection de *Chlamydia trachomatis*, voire de *Mycoplasma genitalium* sont en cours d'évaluation. Plus sensibles que les cultures, en particulier chez la femme, ils ne permettent cependant pas de tester la sensibilité aux antibiotiques. Leur place dans la détection des sujets asymptomatiques reste à déterminer précisément.

Complications des cervicovaginites gonococciques

La complication majeure est la *salpingite* en raison du risque d'obstruction tubaire avec stérilité et risque de grossesse extra-utérine. Les salpingites gonococciques sont plus rares que les salpingites à *Chlamydia*. Elles occasionnent des symptômes variables : douleurs pelviennes et fièvre élevée (salpingite aiguë), vagues douleurs abdominales et fièvre (forme subaiguë).

Les *bartholinites* réalisent un tableau clinique d'abcès d'une petite lèvre avec fièvre élevée.

Les *périhépatites* (syndrome de Fitz-Hugh-Curtis) sont responsables d'un tableau proche de celui d'une cholécystite aiguë avec atteinte péritonéale. Leur diagnostic est laparoscopique.

Les *septicémies gonococciques subaiguës* sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme car les gonococcies génitales non diagnostiquées donc non traitées en raison de leur caractère volontiers asymptomatique atteignent plus souvent la femme.

Le tableau clinique associe une fièvre variable, des arthralgies et des lésions de ténosynovite associées à des manifestations cutanées : pustules sur halo érythémateux prédominant sur les extrémités et en regard des articulations. Ces signes cutanés sont peu nombreux et volontiers transitoires. Dans les 3 à 4 jours apparaissent des signes oligo- ou polyarthritiques (70 %) asymétriques affectant plus volontiers les poignets, les genoux et les chevilles. Plus rarement, on observe une mono-arthrite du poignet ou du genou (30 %). L'épanchement articulaire modéré contraste souvent avec l'intensité des signes inflammatoires locaux. Le liquide articulaire est inflammatoire, avec polynucléose neutrophile. D'autres atteintes viscérales sont possibles : spléniques, hépatiques, myocardiques, endocardiques et méningées.

Le diagnostic repose sur les données bactériologiques mais la mise en évidence du gonocoque par les hémocultures, l'étude du liquide articulaire et les prélèvements cutanés n'est effective que dans la moitié des cas. La mise en évidence de celui-ci au niveau des portes d'entrée génitale, pharyngée ou anale reste donc fondamentale.

Traitement

Jusqu'à 20 % des souches de gonocoques produisent une pénicillinase et plus de 40 % d'entre elles présentent un haut niveau de résistance aux fluoroquinolones en France. Les options thérapeutiques sont donc réduites.

Le **traitement de 1re intention** repose sur les céphalosporines de 3e génération qui résistent aux pénicillinases : la ceftriaxone et le cefixime. Le danger majeur pour les années à venir est représenté par l'émergence de souches de gonocoques résistants aux céphalosporines qui a été très récemment observée dans plusieurs pays. Aucune nouvelle molécule n'est réellement disponible dans ce contexte.

• La ceftriaxone est le seul traitement validé en cas de gonococcie extragénitale (pharyngée…). Il n'y a pas de résistance avérée à cette molécule mais des souches de gonocoques de sensibilité moindre commencent à émerger. Sa voie d'administration la contre-indique en cas de troubles de l'hémostase, bien que la voie sous cutanée soit possible. Elle est contre-indiquée en cas d'allergie à la bêtalactamine chez les sujets allergiques aux bêtalactamines ou ceux traités par anticoagulants.

• Le céfixime à la dose unique orale de 400 mg n'est pas validé pour les formes pharyngées, donc déconseillé chez la femme et l'homosexuel masculin.

En 2e intention (allergie aux bêtalactamines)

• La spectinomycine (Trobicine®) est un aminoside qui s'administre en injection unique de 2 g IM. Elle présente l'avantage de sa bonne tolérance et l'absence de résistance mais on observe 10 % d'échecs du fait d'une mauvaise biodisponibilité. Elle n'est pas efficace sur les atteintes pharyngées.

• La ciprofloxacine (500 mg en dose unique) ne peut plus être utilisée qu'en cas d'allergie aux bêtalactamines et uniquement si un prélèvement bactériologique avec antibiogramme est effectué.

Il faut toujours :

– rechercher d'autres IST (herpès génital, condylomes, par exemple), proposer une sérologie de la syphilis et une sérologie VIH, vérifier le statut vaccinal vis-à-vis de l'hépatite B et proposer une vaccination, si nécessaire ; dans certains groupes à risque où les

rapports exposent à des contacts avec le sang (utilisation d'accessoires, fist…), une sérologie de l'hépatite C est préconisée également, bien que l'hépatite C ne soit pas considérée comme une IST à part entière ;

– associer un traitement antichlamydien devant une gonococcie (30 % d'associations).

Au niveau des mesures de prévention, il faut ;

– insister sur la gravité potentielle des IST, les risques encourus, la nécessité de modifier les comportements sexuels (préservatifs) ;

– proposer de convoquer dépister et **surtout traiter** l'ensemble des partenaires lorsque cela est possible.

Suivi

On propose une visite de contrôle indispensable à une semaine pour constater la guérison clinique et communiquer les résultats. À ce stade, les prélèvements bactériologiques de contrôle ne sont pas nécessaires, sauf exception. Une sérologie VIH est proposée 2 à 3 mois après l'épisode.

TRAITEMENT DES INFECTIONS GONOCOCCIQUES NON COMPLIQUÉES (URÉTRITES, CERVICITES ET VAGINITES À *NEISSERIA GONORRHOEAE*)

En l'absence d'allergie aux bêtalactamines

La **ceftriaxone** (Rocéphine®) 500 mg IM en dose unique ou le **cefixime** (Oroken®) 400 mg PO en dose unique sont indiqués.

En cas d'allergie aux bêtalactamines

Spectinomycine : 2 g IM en dose unique ou la ciprofloxacine (Ciflox®) 500 mg PO en dose unique ne peuvent être proposées qu'en cas d'allergie aux bêtalactamines et uniquement quand un prélèvement bactériologique avec antibiogramme est effectué.

On y ajoute :

– azithromycine : 1 g PO en dose unique

ou

– doxycycline (100 mg × 2 PO/j/7 j) car une co-infection à *Chlamydia* est fréquemment associée.

Le traitement des autres infections à gonocoque figure dans le tableau 34-I.

Tableau 34-I **Traitement des infections à gonocoque.**

	Molécule(s) utilisée(s)	**Schémas thérapeutiques possibles**	**Posologie**	**Remarque**
Urétrites *Cervicites* *Rectites*	Ceftriaxone (Rocéphine®)	Intramusculaire Dose unique	500 mg	Actif sur gonococcies génitales et pharyngées
	Cefixime (Oroken®)	Per os dose unique	400 mg	Peu évalué sur les gonococcies pharyngées
	Ciprofloxacine (Ciflox®)	Per os dose unique	500 mg	Uniquement si contre-indication aux bêtalactamines Et si examen bactériologique possible Effets secondaires : photo-sensibilité
	Spectinomycine (Trobicine®)	Injection intramusculaire unique	2 g	Moins efficace que les précédents, coût peu élevé Inefficace dans les gonococcies pharyngées
Pharyngites *Conjonctivites*	Ceftriaxone	Intramusculaire	1 g	
Septicémies	Ceftriaxone avec relais une semaine par cefixime ou ciprofloxacine	IM ou IV jusqu'à l'apyrexie	1 g/24 h	
Orchi-épididymites gonococciques	Ceftriaxone avec relais par doxycycline	IM, dose unique pendant 10 jours	250 mg 100 mg × 2/j	
Salpingites gonococciques	Poly-antibiothérapie 1 AB efficace contre gonocoque et 1 AB efficace contre *Chlamydia*			

INFECTIONS UROGÉNITALES À *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Les *Chlamydia* sont des bactéries intracellulaires obligatoires. *C trachomatis* est la principale bactérie responsable d'infections sexuellement transmises en France. La plupart des infections à chlamydia ne génèrent aucun symptôme. L'infection peut donc se disséminer à bas bruit et entraîner des complications majeures chez les jeunes femmes : salpingites, grossesses extra utérines, stérilités tubaires. Les techniques d'amplification génique par PCR permettent le dépistage de l'infection par des techniques non invasives permettant un diagnostic et un traitement précoces, enjeu majeur de santé publique, susceptibles de limiter les complications.

On décrit 19 serovars de *C. trachomatis*. Les serovars D à K sont responsables des infections génitales extrêmement répandues chez les sujets jeunes (moins de 25 ans). En France, le taux de positivité du dépistage en population générale est de 3 % environ mais il est beaucoup plus élevé chez les sujets jeunes consultant en CDAG ou en CIDDIST (supérieur à 10 % dans certains centres). Les serovars L (L1 L2 L3) sont responsables d'infections invasives (lymphogranulomatoses vénériennes).

Infections génitales non compliquées chez l'homme : urétrite à *Chlamydia trachomatis*

Clinique

C. trachomatis est la première cause d'urétrite non gonococcique.

L'incubation est variable : quelques jours à quelques mois, en moyenne 10 à 15 jours.

L'infection est le plus souvent asymptomatique. Le portage asymptomatique de *C. trachomatis* est fréquent (10 %) dans les populations à risque (adolescents et adultes jeunes).

L'infection se résume plus souvent à un simple portage sans symptômes. *C. Trachomatis* est rarement responsable d'une urétrite aiguë (15% : écoulement purulent, brûlures mictionnelles, hémorragies) mais beaucoup plus souvent d'une urétrite subaiguë : écoulement modéré translucide, peu abondant, ou parfois de symptômes urétraux sans écoulement. Anorectite et pharyngite sont également possibles, plus fréquentes chez l'homosexuel masculin. Ces anorectites sont beaucoup moins symptomatiques que celles en rapport avec les serovars L (*voir* Chapitre 14).

Le rôle de *C. trachomatis* dans les prostatites et dans les stérilités masculines est discuté.

Chlamydia trachomatis est une des causes du syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, syndrome post-infectieux survenant après diverses autres infections des muqueuses (yersinioses, shigelloses, salmonelloses…) à l'origine de la classique triade : arthrite, conjonctivite, urétrite. Les sujets exprimant l'haplotype HLA B27 sont plus particulièrement affectés par ce syndrome.

Diagnostic

L'examen direct sur lame est impossible. La technique de référence est longtemps restée la culture sur milieux cellulaires (cellules HeLa 229 ou MacCoy) après grattage urétral, très spécifique (100 %) mais insuffisamment sensible, longue (3 à 7 jours), coûteuse et réservée à des laboratoires spécialisés. Elle a laissé la place aux techniques d'amplification génique (TAG).

Les TAG par PCR ou *Ligase Chain Reaction* (LCR) ont une excellente sensibilité et une bien meilleure acceptabilité car elles se pratiquent sur le 1er jet d'urine ou sur un auto-prélèvement vaginal.

Les sérologies de *Chlamydia* n'ont aucun intérêt dans le diagnostic des infections génitales basses non compliquées (mauvaise spécificité, mauvaise sensibilité et réactions croisées avec *C. pneumoniae*).

Chlamydia trachomatis est la première cause d'urétrite non gonococcique et le seul agent responsable de complications graves. Donc en l'absence de prélèvement ou de laboratoire fiable, il faut traiter tous les patients atteints d'urétrite par une antibiothérapie efficace contre *C. trachomatis*, y compris en cas d'urétrite purulente typique de gonococcie car les co-infections ne sont pas rares.

Une infection génitale basse à *Chlamydia* est plus volontiers asymptomatique et ignorée et, en conséquence, plus souvent responsable de complications qu'une infection gonococcique.

Complications des infections génitales masculines à *C. trachomatis*

Des *orchi-épididymites* sont possibles (50 % des orchi-épididymites aiguës avant 40 ans), voire des prostatites (plus discutées). Les sérologies sont ici intéressantes (titres élevés). Plus rarement, un *syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter* peut être observé.

INFECTIONS GÉNITALES NON COMPLIQUÉES CHEZ LA FEMME : CERVICITE À *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Les formes asymptomatiques où les examens clinique et gynécologique sont normaux sont très fréquentes.

L'infection est souvent responsable d'une cervicite asymptomatique découverte fortuitement lors de l'examen gynécologique systématique ou la découverte d'une infection chez le (ou un) partenaire. Le col est parfois congestif, voire friable, en particulier en cas d'ectropion. Une atteinte urétrale associée, également le plus souvent asymptomatique, peut cependant parfois entraîner une dysurie. Une leucocyturie sans germes doit faire rechercher une infection à *Chlamydia* dans ce contexte.

Diagnostic

Il recherche *C. trachomatis* par culture sur milieux spéciaux aux deux sites (col et urètre). En raison de la bonne sensibilité des PCR, la PCR du 1er jet d'urine peut remplacer la culture urétrale.

Complications

• Les salpingites constituent la principale complication des cervicites à *Chlamydia* : rarement aiguës, elles sont plus souvent subaiguës ou chroniques asymptomatiques dans ce cas. Leur diagnostic est souvent tardif et difficile : vagues douleurs abdominales, en particulier au moment des règles, avec risque majeur de stérilité tubaire et de grossesse extra-utérine. *C. trachomatis* est responsable de 50 % des salpingites décelées chez la femme jeune et de 70 % des stérilités tubaires. Elle est décelée par une douleur latérale au toucher vaginal, ou l'empâtement d'un cul-de-sac. L'extension intra-abdominale est parfois à l'origine de périhépatites mimant une cholécystite aiguë ou plus souvent de découverte fortuite lors d'une cœlioscopie.

Les sérologies de *C. trachomatis* sont caractérisées par un titre élevé d'anticorps de classe IgG, la présence d'IgM anti-*C. trachomatis* et une ascension des anticorps à 15 jours d'intervalle.

• Les autres complications sont plus rares : bartholinite et syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (rare chez la femme). Des endométrites du post-partum sont possibles chez les patientes ayant une infection à *Chlamydia*.

Des infections du nouveau-né, conjonctivites, voire pneumopathies, peuvent être acquises lors du passage des voies génitales maternelles.

Les modalités thérapeutiques sont résumées dans le tableau 34-II.

Tableau 34-II **Infections génitales à Chlamydia trachomatis.**

	Molécule(s) utilisée(s)	Schémas thérapeutiques possibles	Posologie	Remarque
Urétrites, cervicites	– Doxycycline – Tétracyclines – Minocycline	100 mg × 2/j 500 mg × 4/j 100 mg/j	7 j	Effets secondaires : troubles digestifs, photo-sensibilité CI : grossesse et enfant < 8 ans
	– Azithromycine – Zithromax*	Prise orale unique	1 g	Demi-vie très longue, forte diffusion tissulaire efficacité = 7 jours de tétracyclines bonne tolérance (quelques troubles digestifs) Coût élevé
	– Ofloxacine	300 mg × 2/jour	7 j	Activité moindre que tétracyclines
Orchi-épididymites	– Tétracyclines – Doxycycline – Minocycline	500 mg × 4/j 100 mg × 2/j 100 mg/j	10 j	
	– Ofloxacine	300 mg × 2/jour	10 j	Activité moindre que tétracyclines
Infections génitales hautes féminines	Amoxicilline, acide clavulanique **Puis** Cyclines (doxycycline ou minocycline) **Ou** Ofloxacine	3 à 6 g/j IV en injections 100 mg per os2/j 200 mg per os 2/j	4 à 6 j 21 j 21 j	

CONDYLOMES EXTERNES

Les condylomes externes ou verrues génitales sont dus à une infection par des papillomavirus humains (PVH). Les infections à PVH sont en augmentation et constituent, à l'heure actuelle les IST les plus fréquentes : 3 à 5 % de la population présenteront une infection clinique au cours de la vie tandis que 10 à 15 % de la population auront une infection latente. L'infection par les PVH constitue en fait un marqueur d'activité sexuelle. Quatre-vingt pour cent des sujets de plus de 50 ans ont été en contact avec les PVH. Ils constituent un problème de santé publique car certains types de PVH muqueux (PVH16 et 18 en particulier) ont un rôle carcinogène dans le cancer du col utérin et les cancers anaux. Cependant, les condylomes anogénitaux externes sont principalement associés à des PVH à faible risque oncogène (PVH 6 et 11 en particulier) mais leur caractère volontiers plurifocal et l'association à des lésions dues à des virus à potentiel carcinogène (PVH 16, 18…) doit faire pratiquer un bilan précis pour en optimiser la prise en charge. Celle-ci passe souvent par une collaboration pluridisciplinaire dermato-, gynéco-, procto-, urologique. L'approche vaccinale préventive est déjà effective. Son objectif est de prévenir précocement la survenue de l'infection à PVH oncogène pour éviter la survenue ultérieure de cancer mais d'ores et déjà un des vaccins quadrivalents disponibles est actif sur les infections à PVH 16 et 18 mais également sur les PVH 6-11 responsables de la majorité des condylomes (Photo 34-4).

DIAGNOSTIC

Il est le plus souvent facile (condylomes acuminés) et les lésions externes, contrairement aux atteintes cervicales utérines et anales ont des potentialités oncogènes nulles ou faibles. Ces lésions péniennes, vulvaires ou péri-anales doivent cependant être dépistées et traitées en raison de leur contagiosité et de leur association à d'autres localisations ou à des lésions dues à des PVH oncogènes. Le problème de la contamination est cependant difficile à gérer car la majorité des infections à PVH est asymptomatique. Le mode de contamination des condylomes est le plus souvent sexuel bien que la possibilité d'auto- ou d'allocontamination directe ou indirecte (linge de toilette, sauna, jacuzzi), voire materno-fœtale lors du passage des voies génitales, ait été rapportée.



Photo 34-4 **Condylomes externes.**

CLINIQUE (PHOTO 34-4)

Chez l'homme non circoncis, les lésions siègent surtout dans le sillon balano-préputial, sur le gland, le frein et la face interne du prépuce. Chez l'homme circoncis, les lésions siègent principalement sur le fourreau de la verge. Une atteinte méatique ou urétrale est possible. Elle est très distale (dernier cm) dans la majorité des cas. Une atteinte péri-anale, plus fréquente chez l'homosexuel, est possible chez l'hétérosexuel. D'autres localisations sont possibles : scrotum, plis inguinaux. Chez la femme, les lésions externes affectent le vestibule, les lèvres, le clitoris et sont associées dans un tiers des cas à des atteintes cervicales ou vaginales. Les atteintes urétrales sont plus rares. Des atteintes péri-anales sont associées chez 20 % des femmes ayant une atteinte vulvaire.

Les lésions endo-anales sont favorisées par les rapports réceptifs anaux, la présence de lésions péri-anales, et l'existence d'une immunodépression. Les localisations extrapérinéales cliniques orales, labiales, laryngées ou conjonctivales sont beaucoup plus rares sauf en cas d'immunodépression marquée.

Morphologie des lésions

On distingue trois types de lésions cliniques observables :

– les condylomes acuminés ou végétations vénériennes sont les plus fréquentes. Ces lésions sont exophytiques, plus ou moins kératosiques, en fonction de leur topographie, blanchâtres, papillomateuses, hérissées de multiples excroissances, souvent multiples, et parfois confluentes en nappe. L'examen à la loupe permet de visualiser l'aspect caractéristique de ponctuations vasculaires au sommet des papilles ;

– les lésions papuleuses peuvent être pigmentées ou non. Elles siègent souvent sur l'épithélium kératinisé. Elles ont volontiers une structure bénigne et correspondent le plus souvent à des PVH à faible potentiel oncogène, principalement 6-11. Certaines lésions sont rouges ou leucoplasiques. Elles doivent inciter à un prélèvement biopsique car elles correspondent à des lésions histologiques de haut grade de malignité, plus souvent associées à des PVH potentiellement oncogènes (PVH 16, 18…) ;

– les condylomes plans correspondent à des lésions à peine visibles lors de l'examen sans préparation. Ils peuvent être mis en évidence après application d'acide acétique à 5 %, apparaissant alors sous forme de macules blanches. Ce type de lésion doit être recherché chez tout patient présentant des lésions acuminées car des associations lésionnelles sont fréquentes.

La distinction entre ces trois types de lésions cliniques a un intérêt dans la mesure où il existe une corrélation entre la clinique et les données histologiques : les lésions exophytiques sont exceptionnellement le siège de dysplasies histologiques, ce qui n'est pas le cas des lésions papuleuses ou planes.

BILAN

Il convient d'effectuer une évaluation clinique précise des lésions pour les traiter de façon adéquate, diminuer la transmission et les séquelles psychologiques. Le bilan initial doit permettre de préciser le nombre de lésions et leur éventuel caractère multifocal. Ces deux facteurs constituent en effet les déterminants majeurs du pronostic évolutif sous traitement.

Une urétroscopie peut être indiquée en cas de non-visualisation du pôle supérieur de lésions endoméatiques ou de lésions méatiques récidivantes. L'examen de la région périanale est systématique. L'examen endocanalaire anal ne l'est pas ; il est réservé aux patients présentant des lésions péri-anales ou aux sujets homo- ou bisexuels ayant des rapports réceptifs anaux, ou aux immunodéprimés.

Il faut proposer chez tout patient présentant des condylomes péniens un dépistage d'autres infections sexuellement transmissibles volontiers asymptomatiques (*Chlamydia*, syphilis, hépatite B, hépatite C en cas de pratiques sexuelles à risque). Une sérologie VIH doit être systématiquement proposée.

Le bilan de la partenaire féminine d'un patient atteint de condylomes doit comprendre un examen gynécologique (col, vagin, vulve, périnée) un test à l'acide acétique, un frottis cervicovaginal, et une colposcopie si nécessaire. Une biopsie peut être indiquée en fonction du type de lésion, de la localisation (col utérin +++), et des résultats des examens précédents.

Le bilan du partenaire masculin d'une patiente atteinte de condylomes doit comprendre un examen clinique. Le test à l'acide acétique n'a pas d'intérêt dans le dépistage, ce qui ne remet pas en question son intérêt potentiel dans la surveillance de la maladie et des effets du traitement. La péniscopie (examen du pénis à l'aide d'un colposcope) ne constitue pas une nécessité.

CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES LÉSIONS

Pour des raisons d'uniformisation des critères diagnostiques histologiques, la classification histologique des lésions fait appel aux mêmes critères que pour les autres localisations (néoplasies intra-épithéliales : IN, dysplasie modérée à dysplasie sévère : IN1 à IN3). Il n'y pas d'intérêt à pratiquer un examen histologique devant des condylomes acuminés. L'examen histologique doit se limiter aux lésions maculo-papuleuses rouges ou leucoplasiques ou en cas de doute diagnostique. De même, il n'existe pas d'argument pour effectuer des typages viraux en routine. Il existe une assez bonne corrélation entre le type viral en cause (oncogène ou non) et le type clinique de lésion. Les lésions acuminées sont le plus souvent dues à des PVH à risque faible (PVH 6 et 11), tandis que les PVH à haut risque sont plus souvent associés aux lésions infracliniques. Il existe aussi une bonne corrélation entre la prévalence des types viraux oncogènes et le degré de dysplasie.

Condylomes et immunodépression

Chez l'immunodéprimé, les lésions ont tendance à une plus grande extension, un caractère volontiers multifocal, une plus forte prévalence des dysplasies et des PVH à haut risque oncogène, en particulier quand l'immunodépression est sévère.

Information

Dans un premier temps, le travail d'information du clinicien vis-à-vis du patient est fondamental au vu des conséquences psychologiques délétères des condylomes chez les patients atteints : information concernant le mode de contamination, les délais d'incubation éminemment variables des condylomes (3 semaines à plusieurs années…) ce qui permet d'éviter des conséquences souvent dramatiques au sein de couples stables. Il faut insister sur la possibilité de régression spontanée des lésions qui peut rendre compte de la négativité du bilan chez l'un des partenaires. Les récidives sont fréquentes. Elles doivent être dédramatisées et constituer un paramètre permettant d'insister sur la nécessité d'un bilan lésionnel précis chez le patient, sa (son, ses) partenaire(s) et d'une surveillance adaptée.

MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES

Le traitement est local. Il est difficile en raison du caractère fréquemment multifocal des lésions externes et de leur taux élevé de récidives. Aucun traitement ne présente un avantage décisif sur les autres. L'objectif est de faire disparaître les lésions visibles, l'objectif d'une éradication virale étant parfaitement illusoire. Il faut rappeler que les lésions les plus contagieuses sont les condylomes acuminés ; des régressions cliniques spontanées peuvent s'observer chez l'immunocompétent ; en cas d'immunodépression sévère, guérir le patient de lésions profuses est souvent impossible tant que l'immunodépression n'est pas contrôlée (par un traitement antirétroviral par exemple) ; dans ce contexte particulier, l'agressivité des thérapeutiques sera modulée en fonction de la demande du patient.

On distingue trois types de méthodes dont les taux de réponses et de rechutes chez l'homme et chez la femme sont résumés dans le tableau 34-III.

Armes thérapeutiques

On distingue plusieurs types de traitements utilisables quel que soit le statut immunitaire : les traitements physiques et chirurgicaux et les traitements chimiques. Les traitements immunomodulateurs comme l'imiquimod ne conviennent pas aux sujets très immunodéprimés. Rappelons qu'on ne dispose pas actuellement de traitement antiviral efficace contre les condylomes.

Tableau 34-III **Taux de disparition et de récidive des condylomes acuminés.**

	Taux de disparition (%)	Taux de récidive (%)
Traitements chimiques		
Podophylline	22-77	11-74
Podophyllotoxine	56-100	23-40
Acide trichloracétique	81	36
5-fluoro-uracile	10-73	Non évalué
Imiquimod	52 Hommes : 40 Femmes : 77	13 (M3) ; 16 (M6)
Techniques ablatives		
Excision chirurgicale	93	29
Cryothérapie	63-88	21-39
Laser	31-91	3-95
Électrocautérisation	94	22

Traitements physiques ou chirurgicaux

Leur effet rapide (cryothérapie), voire immédiat (électrocoagulation, laser), en fait le traitement de choix des condylomes anaux. Ils sont utilisables en consultation avec ou sans anesthésie locale en cas de lésions limitées.

• La cryothérapie est le traitement de choix pour les lésions externes de petite taille, chez les dermatologues. L'azote liquide est appliqué à l'aide d'un coton-tige ou d'un pulvérisateur adapté (Cryac®). La fréquence d'application est fonction du type des lésions, de leur localisation, de leur étendue et du statut immunitaire du patient. Les effets secondaires les plus fréquents sont principalement des douleurs et des ulcérations.

• Le laser CO_2 nécessite une anesthésie locale ou générale en fonction de l'étendue des lésions. Les résultats sont opérateur-dépendant. Un bon contrôle de la profondeur du traitement permet d'éviter les cicatrices inesthétiques. La réponse initiale avoisine 100 % si la technique est correctement effectuée ; un taux de récidive de 35 % est néanmoins observé. Les effets secondaires du traitement sont des douleurs, des cicatrices rétractiles, des hyper ou hypopigmentations.

• L'électrocoagulation est très utilisée en proctologie. Ses résultats sont équivalents à ceux du laser et son accessibilité est supérieure. Elle est utilisée sur les condylomes de la marge et du canal anal au bloc opératoire sous anesthésie générale en cas de lésions profuses ou en consultation sous anesthésie locale (xylocaïne adrénalinée 1 %). Le taux de

récidive est opérateur-dépendant. Des cicatrices et des dépigmentations sont possibles.

Autre chirurgie

Les condylomatoses extensives du fourreau et les lésions urétrales extensives ou récidivantes sont confiées à l'urologue (risques de sténose). La circoncision est parfois la seule possibilité en cas de lésions étendues du sac préputial. Une vulvectomie partielle ou totale peut être indiquée dans le cadre de néoplasies intra-épithéliales.

• **Traitements immunomodulateurs**

L'imiquimod (Aldara®), molécule ligand des récepteurs de l'immunité innée Toll-like de type 7 (TLR-7) dont la fixation sur les macrophages et les monocytes entraîne la production de l'INF-γ et du TNF-α et d'autres cytokines pro-inflammatoires (IL-1 ou IL-6), a l'AMM chez l'immunocompétent. Cette crème à 5 % appliquée en couche mince 3 fois par semaine le soir au coucher, en massage prolongé jusqu'à pénétration du produit doit être rincée le matin. La durée maximale du traitement est de 16 semaines.

Un érythème est quasiment toujours observé, volontiers associée à une sensation de brûlures, voire des érosions ou ulcérations. Il s'agit le plus souvent d'un témoin de l'efficacité du traitement. Pour éviter un arrêt intempestif du traitement, une pommade cicatrisante peut être appliquée les jours sans Aldara® et les applications transitoirement espacées. Ce traitement montre une efficacité dans 2/3 des cas. Les résultats sont moins bons chez l'homme circoncis. Le taux de guérison est comparable chez les femmes et chez les hommes non circoncis. Cependant la tolérance est moins bonne. Le taux de récurrence après traitement est plus faible qu'avec les autres thérapies (13 %). L'imiquimod est réservé aux lésions externes, inefficace en cas d'immunodépression sévère (< 200 CD4 chez sujets VIH+). Chez les sujets VIH+ bien contrôlés par les antirétroviraux (> 200 CD4), les taux de réponse sont intermédiaires.

• **Traitements chimiques**

Podophylline et podophyllotoxine (Condyline®). La podophylline a été supplantée par la podophyllotoxine appliquée par le patient lui-même (applicateur ou coton tige) 3 jours consécutifs par semaine, matin et soir, pendant 4 à 6 semaines. Elle est réservée aux lésions externes. Elle peut générer une douleur au moment de l'application, une inflammation locale, des brûlures et/ou des érosions superficielles. La podophyllotoxine permet l'ablation de 73 % des lésions selon des études contrôlées. Elle est contre-indiquée chez la femme enceinte.

Le 5-fluorouracile (5-FU) (Efudix®). Cette crème appliquée en couche fine une à trois fois par semaine pendant 6 semaines au maximum est plus utilisée au niveau vulvaire. Les effets secondaires sont

fréquents et plus intenses qu'avec la podophyllotoxine, volontiers majorés dans les plis : érythème, ulcérations voire nécroses douloureuses. Elle est réservée aux lésions externes et en pratique peu utilisable en raison des risques d'ulcérations. Elle n'a pas d'AMM en France dans cette indication, ce qui limite son utilisation potentielle.

L'acide trichloracétique (jusqu'à 85 % en solution alcoolique ou aqueuse) appliqué par le praticien n'est plus utilisé que sur certaines lésions muqueuses, méatiques ou urétrales, au coton-tige 1 à 2 fois par semaine pendant 3 semaines sans rinçage. Non absorbé il n'est pas contre-indiqué chez la femme enceinte. Il peut entraîner des brûlures et des érosions.

• Prévention primaire

L'efficacité préventive de la circoncision est probable mais imparfaite. Elle fait l'objet de débats.

• La vaccination anti-PVH

L'importance épidémiologique et le risque oncogène liés aux infections à PVH a suscité des recherches axées sur le développement de 2 types de vaccins : des vaccins prophylactiques actuellement disponibles et des vaccins thérapeutiques en cours de développement.

Les vaccins prophylactiques ont pour objectif d'entrainer une destruction précoce du virus en l'empêchant d'atteindre sa cible. Ils font appel à des protéines vlp (*virus like particle*) produites in vitro contenant la protéine de capside L1 auto assemblée de conformation identique à la protéine L1 de la capside virale. L'injection intra musculaire est très immunogène et les anticorps protecteurs présents dans les sécrétions génitales sont capables de capter les particules virales infectieuses.

Deux vaccins sont actuellement disponibles : le Cervarix® anti-PVH 16 et 18 (responsables de 70% des cancers du col et n% des cancers de l'anus) et le Gardasil® anti-PVH 16, 18, 6 et 11 actif aussi sur les condylomes acuminés (PVH 6 et 11). Ces deux vaccins ont démontré leur efficacité pour prévenir l'infection et le développement de dysplasies du col utérin. Ces vaccins, qui n'ont d'efficacité qu'en prévention primaire, ont l'AMM en France chez les adolescentes de moins de 14 ans. Il est possible de réaliser un rattrapage pour les jeunes filles de 15 à 23 ans n'ayant jamais eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivant le premier rapport. Le Gardasil® est injecté à J0-M2-M6 et le Cervarix® à J0-M1-M6. Ils n'ont pas d'efficacité chez les personnes ayant déjà été en contact avec le virus PVH.

Des vaccins thérapeutiques ont pour but de stimuler la réponse immunitaire T spécifique contre les PVH, chez des patients déjà infectés par les papillomavirus, afin de faire régresser des lésions présentes, sont à l'étude. Les antigènes viraux ciblés sont les protéines E6 et E7 responsables des propriétés oncogènes de ces virus.

• **Préservatifs dans la prévention secondaire**

L'efficacité des préservatifs et de la circoncision pour la prévention des infections à HPV est discutée en raison de la présence virale en peau non lésionnelle. La contagiosité des condylomes acuminés, le risque de dissémination ou de réinfection et la preuve de son efficacité dans la prévention d'autres MST incitent cependant à conseiller l'utilisation du préservatif. La durée de la protection par préservatifs après éradication des lésions au sein d'un couple n'est pas codifiée. On conseille des rapports avec préservatifs pendant le traitement et pendant une période de « sécurité » suite à la rémission clinique. La normalité de deux examens pratiqués à 3 mois d'intervalle par le même clinicien peut être considérée comme raisonnable pour envisager l'arrêt du préservatif dans un couple stable (la majorité des récidives s'observent à 3 mois). Dans les condylomatoses florides, le risque d'auto-inoculation par le port du préservatif incite à conseiller une abstinence durant la période du traitement. La disparition des lésions sous traitement est parfois lente (plus d'un an), mais il faut rassurer le patient car, bien que les récidives soient fréquentes, les lésions disparaîtront tôt ou tard.

Indications

Les indications thérapeutiques sont fonction du type de lésions, de leur localisation, de l'expérience du clinicien, de l'accessibilité des technologies potentiellement intéressantes pour un patient donné, des souhaits et de la disponibilité du patient, ainsi que de son niveau de compréhension des modalités thérapeutiques. La surveillance clinique reste nécessaire et l'association de techniques ablatives destructrices à effet immédiat ou presque à un traitement auto-appliqué est tout à fait envisageable.

Bien qu'il n'existe pas d'arguments formellement démontrés en faveur du rôle protecteur du préservatif et de son intérêt dans la prévention du cancer du col utérin, la contagiosité des condylomes acuminés, le risque de dissémination ou de réinfection et son intérêt prouvé dans la prévention d'autres IST incitent à conseiller l'utilisation du préservatif. La durée de la protection par préservatifs après éradication des lésions au sein d'un couple n'est pas codifiée. On conseille des rapports avec préservatifs pendant la durée du traitement et pendant une période de « sécurité » faisant suite à la rémission clinique. La normalité de deux examens cliniques pratiqués à 2 à 3 mois d'intervalle par un clinicien expérimenté peut être considérée comme raisonnable pour envisager l'arrêt du préservatif dans un couple stable.

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES ET INFECTION À VIH

Les manifestations cutanéo-muqueuses au cours de l'infection à VIH sont fréquentes et polymorphes et parfois révélatrices de l'infection. Les manifestations cutanées liées à l'immunodépression, les effets secondaires et les complications dermatologiques des traitements préventifs et curatifs des infections opportunistes sont connues depuis le début de l'épidémie. Elles sont toujours observées mais elles ont nettement diminué dans les pays où les multithérapies antirétrovirales ont cours. Ces dernières ont modifié considérablement le spectre des manifestations dermatologiques de l'infection à VIH : d'autres complications dermatologiques apparaissent, conséquences de l'utilisation de nouvelles molécules antirétrovirales. Elles peuvent être liées directement aux effets des traitements antirétroviraux (toxidermies, effets métaboliques), être la conséquence indirecte de leurs effets immunologiques (« restauration immune »…) ou même correspondre à des syndromes nouveaux de physiopathologie encore inconnue (lipodystrophies…).

PRIMO-INFECTION À VIH

La primo-infection, lorsqu'elle est symptomatique, s'accompagne de manifestations cliniques correspondant au syndrome rétroviral aigu. Les manifestations cliniques de la primo-infection sont peu spécifiques et réalisent un syndrome pseudo-grippal présent dans 50 à 70 % des cas. L'absence de spécificité des signes est probablement responsable d'une sous-estimation de leur fréquence. Les manifestations surviennent 1 à 6 semaines après la contamination, associant une fièvre (> 90 % des cas) avec asthénie parfois majeure, une polyadénopathie (75 %), une pharyngite érythémateuse (70 %), des arthralgies et myalgies (> 50 %), une diarrhée aiguë (30 %), des céphalées (30 %), des nausées et vomissements (25 %), des manifestations neurologiques (méningites, encéphalites, neuropathies périphériques, polyradiculonévrites 10 %), une hépatosplénomégalie (15 %). À ce stade, les manifestions dermatologiques sont fréquentes : éruption cutanée le plus souvent maculo-papuleuse (70 %), parfois urticarienne, parfois vésiculo-nécrotique, non prurigineuse, affectant principalement le tronc, mais pouvant atteindre le visage, les paumes et les plantes, volontiers associée à des ulcérations muqueuses buccales, génitales, œsophagiennes, voire une candidose

buccale ou œsophagienne. L'association d'un syndrome pseudo-grippal à une éruption cutanée et des ulcérations muqueuses est très évocatrice du diagnostic. Les manifestations cutanéo-muqueuses seraient plus fréquentes en cas de contamination sexuelle. La durée médiane de la primo-infection est de 2 semaines, mais certains symptômes peuvent persister pendant des semaines. Quelle que soit la sévérité du syndrome de primo-infection, les symptômes disparaissent en moins d'un mois. S'il n'existe pas de relation entre la présence de symptômes et l'intensité de la réplication virale, la durée et la sévérité de ceux-ci constituent un facteur pronostique précoce de la rapidité ultérieure d'évolution vers la maladie.

De la phase asymptomatique au stade tardif de l'infection, défini par des manifestations cliniques traduisant une immunodépression sévère, il existe un spectre évolutif continu. Dix ans s'écoulent en moyenne entre la primo-infection et le stade de sida. Durant cette période le nombre de lymphocytes T CD4 baisse graduellement pour atteindre des niveaux à partir desquels le risque de survenue de maladies opportunistes est élevé. Avant ce stade l'infection peut se traduire cliniquement par des signes « généraux » : (asthénie, amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes) ou des manifestations neurologiques spécifiques en l'absence d'infections opportunistes. L'incidence des manifestations opportunistes a été considérablement diminuée par le diagnostic et la prise en charge plus précoce de l'infection, l'utilisation de traitements antirétroviraux puissants et les traitements prophylactiques des infections opportunistes. Seule l'incidence des néoplasies tardives est en hausse, conséquence probable de la survie prolongée de patients à un stade d'immunodépression avancée.

MANIFESTATIONS INFECTIEUSES

Infections virales

Herpès

Les infections à virus *Herpes simplex* sont fréquentes. La plupart des manifestations observées correspondent à des récurrences herpétiques sans particularités cliniques. Cependant, en cas d'immunodépression avancée, les lésions prennent volontiers un caractère plus chronique, extensif, nécrotique et récidivent plus volontiers. Plus récemment, des formes particulières d'herpès chronique floride prenant un aspect ulcéré pseudo-tumoral ont été rapportées chez des sujets ayant une réponse correcte au traitement anti rétroviral. Une prédisposition génétique est probable car la majorité des cas s'observe chez des sujets originaires

d'Afrique subsaharienne. Ces formes répondent en général au traitement classique par valaciclovir. Les résistances à l'aciclovir sont très rares et concernent surtout des sujets très immunodéprimés mais de telles situations ont été rapportées au cours d'herpès chroniques pseudo-tumoraux nécessitant le recours au foscarnet, plus rarement au cidofovir (pas d'AMM dans cette indication) ou au thalidomide (hors AMM).

Varicelle et zona

Le zona peut survenir à un stade précoce de l'infection à VIH et ne se manifester que par une atteinte monométamérique. En cas d'immunodépresssion, il peut rester limité ou atteindre plusieurs métamères ou présenter un caractère hémorragique ou nécrotique. Plus rarement, on décrit des formes localisées nodulaires chroniques et des réactivations de zona au cours de syndromes de restauration immune. Le traitement repose sur l'aciclovir intraveineux ou le valaciclovir par voie orale en fonction du degré d'extension, l'existence d'atteintes extracutanées (oculaires ou neurologiques) et de la profondeur de l'immunodépression. Rappelons que tout zona nécrotique ou chez l'adulte à risque doit faire proposer un test VIH.

La varicelle est plus rare compte tenu du taux de protection suite à une varicelle de l'enfance dans la population française. Quand on l'observe, il s'agit d'une forme classique, mais des formes profuses avec atteintes viscérales, pulmonaires en particulier, sont décrites.

Infections à papillomavirus

Chez les sujets infectés par le VIH, les infections génitales à PVH sont plus fréquentes que dans la population générale. Elles sont volontiers plus extensives, multifocales, plus résistantes aux traitements, et plus récidivantes. Il existe un risque de néoplasie accru dans certaines localisations. Cela implique plus encore que chez l'immunocompétent un bilan initial précis, un dépistage et un traitement précoces des complications néoplasiques et un suivi adapté en particulier pour les lésions anogénitales. Les traitements antirétroviraux puissants, très efficaces sur de multiples infections opportunistes n'ont pas fait régresser le problème des complications des infections à PVH.

Lésions anogénitales à PVH – condylomes

Chez les femmes VIH positives la prévalence des infections à PVH et des dysplasies est accrue. Ces infections sont plus persistantes en cas d'immunodépression avancée (CD4 < 200) et progressent plus souvent vers des lésions dysplasiques de haut grade. Le risque d'infection

est accru quel que soit le type viral et la réplication virale PVH est plus importante, augmentant par ce biais et par la multiplicité des PVH impliqués le risque de dysplasies cervicales.

Les condylomes vulvovaginaux et péri-anaux, ainsi que les néoplasies intra-épithéliales sont plus fréquents chez les femmes VIH positives ayant un faible taux de CD4 ce qui explique un risque accru de carcinomes invasifs vulvaires.

Peu de données sont disponibles sur les atteintes péniennes. Des dysplasies sont décrites sur le pénis, les plus sévères sont rapportées essentiellement chez les sujets très immunodéprimés. Des atteintes profuses et des lésions infracliniques péniennes sont plus fréquentes chez les hommes VIH positifs. Or les lésions infracliniques sont plus fréquemment dysplasiques. Cependant, il n'existe pas d'argument formel montrant l'évolution de la dysplasie modérée à la dysplasie sévère, voire au carcinome invasif. La survie prolongée des patients sous antirétroviraux amène à observer des carcinomes invasifs péniens associées à des PVH oncogènes chez des sujets infectés par le VIH, y compris chez des sujets ayant une réponse immunovirologique satisfaisante. Ces carcinomes péniens sont néanmoins beaucoup plus rares que les carcinomes anaux.

Les lésions anales dues au PVH sont plus fréquentes chez les homosexuels VIH positifs que chez les homosexuels VIH négatifs. Le risque essentiel est la survenue de lésions néoplasiques. Les PVH sont très souvent associés aux cancers anaux (> 80 % des cas). Ce cancer, rare dans la population générale, est beaucoup plus fréquent chez les homosexuels VIH positifs et immunodéprimés. Son incidence s'accroît dans cette population. Les récidives de condylomes anaux sont plus fréquentes chez les sujets VIH positifs. Les facteurs de récidive des condylomes sont la séropositivité, le sexe masculin, une baisse locale de l'immunité. L'infection VIH est également un facteur de gravité de la récidive : les dysplasies de haut grade sont plus fréquentes chez les sujets VIH positifs. La charge virale VIH constitue pour certains un facteur de risque de dysplasie de haut grade, cela soulevant la possibilité d'un rôle direct du virus VIH sur la carcinogenèse.

Un examen proctologique est indiqué chez tous les sujets infectés par le VIH quel que soit le mode de contamination (homo- ou hétérosexuelle ou post-toxicomanie IV). En effet, la prévalence des lésions intra-canalaires dysplasiques est élevée dans tous les cas y compris chez les sujets contrôlés sur le plan immunovirologique par un traitement anti rétroviral. Cet examen fait partie des recommandations des experts français du VIH.

L'absence de traitement spécifique antiviral anti-PVH rend toute proposition thérapeutique plus difficile chez l'immunodéprimé que

chez l'immunocompétent, car les récidives sont plus fréquentes ; des rechutes multiples sont la règle. Devant des lésions externes profuses, multifocales et une immunodépression profonde, l'espoir d'une rémission durable avec les traitements usuels est assez illusoire. Dans ce contexte les traitements destructeurs itératifs des lésions externes ne sont pas prioritaires, l'essentiel étant :

– de détecter, de faire le bilan et de prendre en charge les lésions internes cervicales et/ou anales présentant un risque néoplasique ;

– d'optimiser les traitements antirétroviraux afin d'obtenir un degré de restauration immune suffisant pour proposer des traitements plus réalistes et mieux supportés.

Cette attitude est à moduler en fonction des souhaits des patients.

Verrues vulgaires et verrues planes

Elles n'ont, le plus souvent, aucun caractère particulier chez les sujets infectés par le VIH mais des formes profuses sont volontiers observées chez les sujets très immunodéprimés. Les verrues planes peuvent être isolées ou multiples, parfois profuses à l'origine de tableaux cliniques proches de l'épidermodysplasie verruciforme. Des formes éruptives sont décrites au cours de syndromes de restauration immune.

Molluscums contagiosums

Il s'agit de lésions cutanées dues à des poxvirus. Elles sont volontiers observées chez des sujets ayant une immunodépression avancée (CD4 < 100/mm^3). Il s'agit de lésions papuleuses voire nodulaires, à surface brillante, volontiers ombiliquées, souvent multiples affectant le visage, les plis axillaires et inguinaux et le périnée. Le traitement (très décevant) repose sur une cryothérapie locale, aucun antiviral spécifique n'étant disponible actuellement. Le cidofovir sous forme de préparation topique à 1 % a été néanmoins ponctuellement utilisé dans cette indication dans des cas très particuliers. Il n'a aucune AMM dans cette indication. La correction de l'immunodépression par un traitement antirétroviral efficace constitue la meilleure thérapeutique. Des tableaux de molluscums éruptifs géants sont décrits dans le contexte de syndromes de restauration immune.

Leucoplasie orale chevelue

Le virus d'Epstein-Barr est responsable de la leucoplasie orale chevelue qui se caractérise par des dépôts blanchâtres verticaux filiformes affectant les bords latéraux de la langue. Cette leucoplasie, rarement observée depuis les multithérapies antirétrovirales, s'associe volontiers à une candidose et une infection à PVH contingentes. Elle est assez

spécifique de l'infection à VIH bien que de rares cas aient été décrits au cours d'autres états d'immunodépression. Elle traduit déjà un niveau d'immunodépression avancé et constitue un facteur de mauvais pronostic. L'aciclovir est efficace mais peu prescrit car l'affection ne présente le plus souvent aucun caractère invalidant. Elle disparaît quand l'immunodépression régresse.

Infections bactériennes

Les complications bactériennes décrites ci-après ne sont plus observées, sauf cas particuliers, chez les sujets correctement traitées par antirétroviraux. Ils convient de les connaître car, dans le monde, une majorité de patients n'a pas encore accès aux antirétroviraux.

Staphylococcies

Les infections systémiques à staphylocoques sont assez communes chez les sujets infectés par le VIH et leur prévalence augmente avec le degré d'immunodépression. Les infections nosocomiales sur cathéter sont également plus fréquentes et pourraient résulter d'un portage nasal chronique plus fréquent. Les pyodermites staphylococciques sont courantes : folliculites, impétigo, furoncles, cellulites ; d'autres atteintes sont plus rares : pyomyosites, botriomycomes multiples. Les abcès sous-cutanés s'observent essentiellement en cas de toxicomanie intraveineuse chez le sujet non sevré. Les traitements de ces infections ne diffèrent pas de ceux employés chez l'immunocompétent.

Angiomatose bacillaire

Due à *Bartonella henselae* ou *Bartonella quintana*, également responsables des péliose hépatiques et d'un syndrome fébrile avec bactériémie, cette affection est une zoonose rare transmise par les chats (par griffure ou morsure). Elle survient plus volontiers chez des sujets ayant une immunodépression profonde. Les bartonelles possèdent en commun une capacité particulière unique à induire une prolifération vasculaire pseudo-tumorale qui rend compte des lésions observées cliniquement. Les atteintes cutanées sont polymorphes, papuleuses ou nodulaires. Les lésions sont souvent violacées, angiomateuses, friables, hémorragiques mimant une maladie de Kaposi. Leur surface est lisse, verruqueuse ou ulcérée, leur taille variable de 1 mm à plusieurs cm. Des formes sous-cutanées et des placards érysipélatoïdes sont décrits. Le diagnostic repose sur l'examen histologique qui met en évidence une prolifération vasculaire capillaire lobulée et un infiltrat riche en histiocytes et polynucléaires

neutrophiles. Des colorations argentiques (Warthin Starry) peuvent révéler des amas bacillaires. Des hémocultures ou cultures de fragments biopsiques sur milieux spécifiques sont possibles. Une sérologie (test enzymatique) est disponible et doit être interprétée en fonction du contexte clinique. Le traitement repose sur l'érythromycine (2 g/j), les cyclines (200 mg/j). La durée du traitement doit être d'au moins 6 semaines.

Tuberculose et mycobactérioses atypiques

Les manifestations cutanées tuberculeuses sont rares chez les sujets infectés par le VIH. Des papulo-nodules spécifiques faciles à biopsier peuvent être observés et des lésions de miliaire cutanée sont possibles mais exceptionnelles tout comme les manifestations cutanées de mycobactérioses atypiques disséminées à *Mycobacterium avium intracellulare* qui ne s'observent plus dans les pays où l'accès aux antirétroviraux est possible: l'aspect clinique est celui de papulo-nodules, plus rarement de pustules, d'abcès ou d'ulcérations. Les lésions surviennent dans le contexte d'une immunodépression sévère et l'histologie de celles-ci ne montre pas toujours de granulome tuberculoïde typique mais simplement parfois un infiltrat polymorphe. Les colorations spécifiques (Ziehl) peuvent visualiser des bacilles acido-alcoolo-résistants. Le diagnostic repose sur les données bactériologiques (hémocultures, cultures sur milieux spécifiques de fragments biopsiques). La demande d'examen bactériologique doit être explicitement orientée pour optimiser les conditions de cultures.

D'autres mycobactéries sont parfois responsables de manifestations cutanées, plus souvent dans le contexte d'infections disséminées : *M. kansasii*, *M. haemophilum* ; plus rarement dans le contexte d'une inoculation cutanée (*M. marinum*…) (*voir* Chapitre 28).

Depuis l'introduction des traitements antirétroviraux combinés, des formes ganglionnaires aigues aggravant des mycobactérioses préexistantes ou révélant des formes latentes de ces infections ont été rapportées au cours de syndromes de restauration immune.

Le traitement des tuberculoses au cours de l'infection par le VIH ne diffère pas de celui des autres formes de tuberculose. Le traitement des mycobactérioses atypiques est fonction du type de mycobactérie. Dans certains cas, il fait appel aux antituberculeux « classiques » (*M. kansasii*) mais il est souvent nécessaire de recourir à d'autres associations thérapeutiques : clarithromycine, rifabutine et éthambutol pour *M. avium*, amikacine et clarithromycine pour *M. chelonae*, ofloxacine, amikacine et minocycline pour *M. fortuitum*, minocycline ± rifampicine ± clarithromycine pour *M. marinum*. Ces thérapeutiques relèvent de décisions prises en milieu très spécialisé.

Syphilis (*voir* la partie de ce chapitre consacrée à la syphilis)

Infections fongiques

Candidose orale

Il s'agit de l'infection opportuniste la plus fréquemment observée chez les sujets infectés par le VIH (90 % à 100 % des sujets au stade de sida). Elle est parfois révélatrice de l'infection à VIH et peut être observée au cours de la primo-infection. Elle affecte 20 % des sujets séropositifs asymptomatiques. Il s'agit d'une affection « classante » (stade B pour l'atteinte buccale, stade C (sida) en cas d'atteinte œsophagienne). Les atteintes buccales surviennent en moyenne au-dessous de 300 CD4/mm^3 et les atteintes œsophagiennes plus souvent au-dessous de 100/mm^3.

On distingue les formes pseudo-membraneuses avec présence de dépôts crémeux sur la face dorsale de la langue et extension possible à la face interne des joues, aux gencives, au palais et à l'oropharynx (« muguet ») et les formes érythémateuses avec aspect rouge vif dépapillé, vernissé dorsolingual, initialement médianes pouvant devenir secondairement pseudo-membraneuses. Plus rares sont les formes hyperplasiques leucokératosiques adhérentes endojugales ou basilinguales. On retrouve volontiers une chéilite angulaire (« perlèche ») en cas de candidose orale. Le diagnostic souvent clinique peut être confirmé par l'examen mycologique avec mise en culture (> 100 colonies) et identification fongique montrant la prédominance de *Candida albicans*, bien que d'autres espèces soient parfois isolées (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). L'évolution est récidivante si le taux de CD4 n'augmente pas. Les traitements prolongés ou prophylactiques par fluconazole ont fait émerger des souches résistantes à cette molécule. Le traitement précoce des formes orales limite le risque d'atteinte œsophagienne. Les traitements locaux sont prescrits en première intention : nystatine (Mycostatine® ovules), miconazole (Daktarin® gel buccal, Loramyc® 50 mg gel muco, adhésif), amphotéricine B en suspension (Fungizone® suspension). Les traitements systémiques sont réservés aux formes sévères, étendues ou récidivantes en attendant une restauration immunitaire : fluconazole (Triflucan®, 100 mg par jour le premier jour puis 50 mg/j pendant 10 jours) ou itraconazole en solution (Sporanox®) 200 mg pendant la même durée.

En cas de candidose œsophagienne associée un traitement systémique est requis d'emblée : fluconazole 200 mg le premier jour puis 100 mg/j pendant 14 à 21jours. Une augmentation de posologie (400 mg/j) est indiquée en cas d'échec clinique. En seconde ligne de traitement sont proposés l'itraconazole (200 mg/j), voire l'amphotéricine B

liposomale. En fonction du profil évolutif clinique et des données de l'antifongigramme d'autres molécules sont utilisables : capsofungine (Cancidas®), micafungine (Mycamycine®) voriconazole, (Vfend®) ou posaconazole (Nofaxil®).

La prescription de ces molécules incite à une grande vigilance concernant les interactions médicamenteuses avec certains antirétroviraux (efavirenz, maraviroc, ritonavir)

Candidoses vaginales

Elles sont traitées par ovules gynécologiques azolés (miconazole, éconazole, nystatine…) dans les formes simples et par fluconazole oral (150 mg/semaine poursuivi 6 mois) dans les formes récidivantes.

Dermatophyties

Les dermatophyties sont plus fréquentes chez les sujets infectés par le VIH que dans la population générale. Elles sont plus volontiers chroniques et profuses, en particulier en cas d'immunodépression sévère. Elles concernent la peau glabre inguinale, interdigitoplantaire et les phanères (unguéaux et pilaires). *Trichophyton rubrum* est l'agent le plus souvent responsable des atteintes unguéales, plus rarement dues à *T. mentagrophytes* ou *E. floccosum*. Il faut citer la forme clinique particulière que réalise la leuconychie sous-unguéale proximale. Les atteintes unguéales sont volontiers associées à une atteinte plantaire bilatérale (kératodermie) parfois associée à une atteinte palmaire unilatérale (au début). Le traitement des atteintes unguéales repose sur la terbinafine (Lamisil®, Fungster®: 1 comprimé par jour) que l'on associe volontiers à un vernis antifongique (amorolfine 1 à 2 fois par semaine ou ciclopiroxolamine 1 fois par jour). Avant prescription, il convient d'évaluer le rapport entre le bénéfice attendu de la thérapeutique par rapport au risque encouru chez un patient « polymédiqué » (interactions médicamenteuses) et de s'assurer de l'absence de pathologie hépatique éventuelle (fréquente dans le contexte) car le traitement doit être prolongé plusieurs mois en cas d'atteinte unguéale.

Cryptococcoses cutanées

Les infections disséminées à *Cryptococcus neoformans* sont les infections fongiques disséminées les plus fréquentes en France chez les sujets infectés par le VIH. Elles sont responsables de tableaux méningés survenant dans le contexte d'une immunodépression avancée (CD4 < 50/mm^3). Des manifestations cutanées sont présentes dans 10 à 15 % des cas. Il s'agit de nodules dermiques en nombre variable, parfois ulcérés ou ombiliqués pouvant simuler des molluscums contagiosums ou des

ulcérations cutanées ou muqueuses pseudo-herpétiques. Beaucoup plus rares et le plus souvent décrites sous forme de cas isolés sont les formes purement cutanées : nodules, lésions varioliformes ou pseudo-panaris.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des levures à l'examen direct et identification après mise en culture sur milieu de Sabouraud sur un prélèvement adéquat dépendant du contexte (biopsie cutanée, liquide céphalorachidien). Le traitement des formes méningées et disséminées repose sur l'amphotéricine B en perfusion associée à la flucytosine ou sur l'amphotéricine B liposomale. Les imidazolés sont utilisés en relais (fluconazole à fortes doses poursuivi 8 semaines minimum) ou dans les formes limitées. Ils sont poursuivis sous forme d'une prophylaxie secondaire (en général fluconazole per os) à poursuivre tant que l'immunodépression perdure.

Des cas de syndromes de restauration immune sévère chez les patients naïfs d'antirétroviraux incitent à décaler la prescription des antirétroviraux après le début du traitement anticryptocoque.

Autres infections fongiques systémiques

D'autres mycoses systémiques sont possibles au cours de l'infection à VIH. Elles sont rares et concernent des sujets ayant séjourné en zone d'endémie. Des manifestations cutanées sont possibles au cours des histoplasmoses, coccidioïdomycoses, paracococcidioidomycoses, blastomycoses, sporotrichoses, penicillioses. Les atteintes cutanéo-muqueuses qu'elles induisent sont polymorphes et non spécifiques : macules érythémateuses, papules, nodules parfois nécrotiques, pustules, ulcérations, panniculites. Le diagnostic repose dans tous les cas sur l'analyse et la mise en culture de prélèvements biopsiques et le traitement repose sur l'amphotéricine B par voie systémique ou les imidazolés.

Parasitoses

Gale

La gale a une présentation classique chez les sujets ayant une immunodépression peu profonde. On décrit des formes profuses au stade de sida caractérisées par des présentations érythémato-squameuses ou croûteuses. Elles sont le plus souvent prurigineuses, très contagieuses car la charge parasitaire sarcoptique est très élevée, ce qui permet, si l'on évoque le diagnostic, de le documenter formellement par un prélèvement local des squames après grattage et examen direct au microscope montrant la présence du parasite. L'examen dermoscopique est devenu extrêmement utile en pratique quotidienne pour affirmer formellement le diagnostic. Le traitement des formes classiques est le même que chez l'immunocompétent (benzoate de benzyle en application) (*voir* Chapitre 31). Le

traitement des formes croûteuses peut nécessiter un traitement kératolytique par préparation salicylée avant un traitement par benzoate de benzyle en applications itératives (parfois 15 jours, voire plus) qui ne se conçoit qu'en milieu spécialisé. L'association à un traitement systémique par ivermectine orale (Stromectol® 200 µg/kg en 1 prise répétée 15 jours plus tard) est souvent requise dans ces formes profuses.

Leishmaniose

Les leishmanioses viscérales sont fréquentes au cours de l'infection à VIH, en particulier en zone d'endémie. Les formes cutanées sont très rares, survenant ou non dans le contexte d'une atteinte viscérale. Elles sont le plus souvent diffuses et se caractérisent par des lésions nodulaires parfois ulcérées, cutanées ou muqueuses. Le traitement repose sur le glucantime ou la pentamidine. L'amphotéricine B liposomale est recommandée par les experts en traitement d'attaque en cas de forme viscérale associée.

MANIFESTATIONS NON INFECTIEUSES

Dermite séborrhéique

La dermite séborrhéique est beaucoup plus fréquente au cours de l'infection à VIH que chez les sujets immunocompétents : elle affecte 20 à 40 % des sujets séropositifs asymptomatiques et 40 à 80 % des sujets au stade de sida (vs 3 % dans la population générale). Elle est parfois révélatrice de l'infection à VIH en particulier en cas d'atteinte profuse affectant le visage, le cuir chevelu, le tronc et les plis. Les formes profuses sont souvent inflammatoires. Le traitement repose sur le kétoconazole ou la ciclopiroxolamine en application locale (crème), mais le recours aux dermocorticoïdes est souvent nécessaire avec les restrictions usuelles concernant la classe utilisée en cas d'atteinte faciale et le recours si possible à des cures de courte durée. Les atteintes du cuir chevelu nécessitent les mêmes thérapeutiques (kétoconazole en gel moussant, ciclopiroxolamine shampoing et dermocorticoïdes [salicylés] en lotions).

Psoriasis

La prévalence du psoriasis ne semble pas plus élevée chez les sujets infectés par le VIH, mais l'apparition de novo d'un psoriasis ou l'aggravation d'un psoriasis ancien doit faire proposer un test de dépistage du VIH chez les sujets à risque. Le rhumatisme psoriasique serait plus fréquent que dans la population générale. Des syndromes de Fiessinger-Leroy-Reiter, des psoriasis très sévères érythrodermiques, palmoplantaires ou acropustuleux invalidants peuvent être observés.

L'exacerbation de psoriasis préexistants ou l'apparition de psoriasis lors de traitement par interferon alpha pour une hépatite C chez des patients co-infectés par le VIH ne sont pas exceptionnelles.

Les traitements locaux sont souvent inefficaces dans ces formes que l'on observe chez les sujets les plus immunodéprimés. Dans ce cadre, l'amélioration immunovirologique sous traitement antirétroviral contribue largement à l'amélioration du psoriasis. Certaines thérapeutiques systémiques sont contre-indiquées (immunosuppresseurs, biothérapies). La PUVAthérapie (ou la photothérapie UVB) expose à un risque théorique d'immunodépression, mais elle reste une alternative possible et les rétinoïdes (Soriatane®), sont parfois utiles mais pas toujours bien tolérés.

Prurit, prurigos, éruptions papuloprurigineuses

Des prurits inexpliqués, des prurigos, des éruptions papuloprurigineuses sont fréquemment observés en cas d'immunodépression sévère. Des papules de couleur chair ou rouge-rosée sont présentes, volontiers localisées au visage, à la partie supérieure du tronc, aux épaules, souvent très prurigineuses. Leur physiopathologie est inconnue. Les traitements locaux en dehors des corticoïdes et les antihistaminiques par voie orale sont souvent peu actifs. La PUVAthérapie et surtout la photothérapie UVB peuvent être efficaces.

Les prurigos chroniques s'observent volontiers chez les sujets noirs. Il s'agit d'un mode de révélation fréquent de l'infection à VIH en Afrique.

Folliculites

Diverses formes de folliculites « non infectieuses » sont décrites au cours de l'infection à VIH. Le rôle déclenchant du prurit dans leur étiologie est discuté. Des cas de folliculites à éosinophiles sont décrits, parfois difficiles à distinguer de l'entité « éruption papuloprurigineuse » sus-décrite. Des folliculites particulières, car survenant chez des sujets ayant une bonne réponse immunovirologique au traitement antirétroviral ont été décrites récemment et sont considérées comme une manifestation de restauration immune.

Érythrodermies

Les causes usuelles des érythrodermies sont retrouvées au cours de l'infection à VIH (dermatose inflammatoire préexistante aggravée [psoriasis, dermatite atopique…], toxidermie), mais l'entité particulière que constituent les rares érythrodermies pigmentées décrites à un stade avancé de la maladie mérite d'être signalée. La desquamation est fine, le tégument plus ou moins infiltré, une kératodermie palmoplantaire

fréquemment associée. Elle survient dans le contexte d'une altération de l'état général et se caractérise par une infiltration lymphocytaire dermique non épidermotrope associée à une lymphopénie CD4 et une hyperlymphocytose CD8. Le pronostic de ce type d'érythrodermie est très sévère.

MANIFESTATIONS TUMORALES

Maladie de Kaposi

La maladie de Kaposi observée au cours du sida peut avoir une présentation similaire à la maladie de Kaposi classique, mais présente volontiers une extension extra cutanée, une disposition moins volontiers distale aux membres inférieurs et surtout des atteintes viscérales plus fréquentes et une plus grande évolutivité. Elle se caractérise, comme la maladie de Kaposi classique, par des lésions maculo-papuleuses ou nodulaires violacées, volontiers symétriques, ecchymotiques entourées par un halo qui suit les teintes de la biligénie. En distalité, sur les membres inférieurs, les lésions s'observent volontiers sur un fond d'œdème qui peut être isolé au stade initial. Des lésions muqueuses endobuccales sont plus fréquentes que dans les formes classiques, ainsi que les atteintes ganglionnaires ou viscérales. Histologiquement les maladies de Kaposi liées au VIH ne diffèrent pas des formes classiques. D'affection tumorale, la maladie de Kaposi est passée au statut de maladie infectieuse sexuellement transmise, suspectée initialement sur des arguments épidémiologiques (prédominance chez les homosexuels, lien avec certaines pratiques sexuelles à risque) et confirmée par l'identification d'un nouvel herpèsvirus (HHV8) constamment retrouvé dans les lésions, quelle que soit la forme épidémiologique de la maladie de Kaposi (classique endémique, iatrogène ou liée au VIH). L'infection par HHV8 précède la survenue de la maladie de Kaposi. De plus, le génome HHV8 comprend de nombreux gènes potentiellement impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, la transformation cellulaire et l'angiogenèse. Ces données récentes et l'instauration depuis 1996 des trithérapies antirétrovirales ont totalement bouleversé les modalités de prise en charge de la maladie de Kaposi liée au VIH qui reposait jusque-là sur des traitements locaux physiques évitant les complications des traitements systémiques employés habituellement dans les formes plus graves. Parmi ces traitements, la cryothérapie est la plus utilisée et peut être pratiquée au cabinet médical sans anesthésie. Elle est réservée aux lésions de petite taille (de l'ordre de 1 cm) si l'on utilise la cryothérapie à l'azote liquide par Cryac®. La cryochirurgie au protoxyde d'azote permet de traiter des lésions plus volumineuses au prix d'une rançon cicatricielle parfois importante. La radiothérapie et les chimiothérapies intralésionnelles

sont moins utilisées désormais. Les chimiothérapies par monochimiothérapie (bléomycine par voie intramusculaire, vinblastine, anthracyclines liposomales, taxanes [paclitaxel, docétaxel], les polychimiothérapies (ABV : doxorubicine, bléomycine, vincristine) de même que l'interféron alpha ont vu leurs indications se réduire considérablement depuis l'instauration des traitements antirétroviraux puissants qui permettent souvent de contrôler l'évolutivité et de faire régresser des lésions kaposiennes parfois profuses en cas de remontée suffisante du taux de CD4. L'action des antirétroviraux est très probablement indirecte par le biais de la restauration immune résultant de l'inhibition de la réplication du VIH.

Le traitement antirétroviral est désormais le traitement de première intention de la maladie de Kaposi liée au VIH. Une réponse quasi complète est observée dans les formes où un lymphœdème chronique ne s'est pas encore constitué. Le délai de réponse est variable, parfois long (3 à 6 mois). Dans les formes localisées « affichantes », l'association à un traitement local d'attente « à la demande » par cryothérapie d'effet rapide, est possible. L'interféron garde désormais une place très limitée dans les formes cutanées pures éruptives chez des sujets ayant plus de 200 CD4). Les mono- et polychimiothérapies ne sont plus utilisées que dans les autres cas au cours des formes menaçant le pronostic vital, rapidement évolutives ou en l'absence de réponse aux traitements précédents.

Lymphomes

Les lymphomes décrits au cours de l'infection à VIH sont fréquents, plus souvent extraganglionnaires, cérébraux en particulier, mais parfois cutanés ou muqueux. Il s'agit de lymphomes de haut grade de malignité d'immunophénotype B ou indifférenciés, d'évolution rapide, souvent dus à une réactivation du virus d'Epstein-Barr. Les lésions cutanées sont papulo-nodulaires. Le diagnostic repose sur la biopsie. Les lymphomes T cutanés de phénotype CD8 affectant des sujets jeunes sévèrement immunodéprimés sont rapportés. Leur pronostic est très péjoratif.

Porphyries cutanées tardives

De nombreux cas de porphyries cutanées tardives, sans présentation clinique particulière (photo-sensibilité, fragilité cutanée et bulles en zones photo-exposées, hyperpilosité malaire…), sont décrits chez des sujets infectés par le VIH. La très grande majorité de ces cas survient chez des sujets ayant une hépatopathie connue, en particulier une co-infection VHC-VIH, dont la prévalence est très élevée en cas de toxicomanie intraveineuse. Le traitement repose sur la photoprotection, des saignées sauf en cas d'anémie, les antipaludéens de synthèse à petites doses (Plaquenil® 200 mg par semaine) parfois utiles.

Aphtoses

Des aphtes géants nécrotiques solitaires ou multiples, parfois très délabrants, affectant la langue mais parfois plus étendus (oropharynx, voire œsophage) sont rapportés au cours de l'infection à VIH. Leur physiopathologie est inconnue. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination que l'on retient après avoir écarté les causes tumorales (Kaposi, carcinomes épidermoïdes, lymphomes) bactériennes et surtout virales (herpès +++, CMV, VZV). Les lésions sont souvent hyperalgiques nécessitant le recours aux anesthésiques et corticoïdes locaux et à des antalgiques. Le thalidomide est efficace à la dose de 100 à 200 mg/j, mais ses effets secondaires, neurologiques en particulier, en limitent l'usage aux formes invalidantes.

Syndrome des doigts rouges

Cette entité particulière est observée essentiellement en cas de co-infection VIH-VHC, chez les toxicomanes principalement. Elle se caractérise par un érythème péri-unguéal des mains et des pieds et des télangiectasies de même siège pouvant également affecter les pulpes. L'affection est indolore. Il n'y pas de syndrome de Raynaud ou de connectivite associés et la physiopathologie en est inconnue.

Troubles pigmentaires

Des hyperpigmentations sont décrites au cours de l'infection à VIH. Elles résultent de causes multiples parfois intriquées chez un même patient. Chez des sujets à un stade très avancé de l'infection, il faut savoir évoquer les causes carentielles ou surrénaliennes, mais celles-ci sont probablement moins fréquentes que les hyperpigmentations d'origine médicamenteuse dont la principale est l'hyperpigmentation due à la prise de zidovudine.

Toxidermies et effets secondaires des médicaments antirétroviraux

Les sujets infectés par le VIH ont un risque accru de réactions cutanées graves d'origine médicamenteuse par rapport à la population générale. Ces réactions sont d'autant plus fréquentes que l'immunodépression est sévère. Néanmoins, la plupart des réactions cutanées observées sont bénignes et régressives : exanthèmes maculo-papuleux (75 % des cas) survenant 7 à 20 jours après le début du traitement, régressant dans 50 % des cas. La distinction entre une réaction bénigne et les signes initiaux d'une réaction potentiellement grave est cependant difficile à établir. Elle doit passer par le biais d'une consultation spécialisée dermatologique. L'objectif est d'identifier la responsabilité de tel ou tel médicament et

d'évaluer la gravité potentielle de l'effet observé afin de décider de la poursuite ou de l'arrêt de la molécule suspecte. En pratique, et sauf exception, la responsabilité d'un médicament est souvent difficile à établir chez les sujets infectés par le VIH en raison de la polymédication justifiée par la prise en charge de l'infection rétrovirale elle-même et des éventuelles infections opportunistes, voire des co-infections (hépatite C).

• L'arrêt du médicament suspect est impératif en cas de signes de gravité faisant craindre l'évolution vers un syndrome de nécrolyse épidermique toxique (Lyell), un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. Les signes de gravité sont cutanés : érythème confluent, œdème facial, douleurs cutanées, purpura infiltré, nécrose cutanée, présence de bulles ou décollement épidermique, signe de Nikolsky positif, érosions muqueuses, urticaire et/ou œdème lingual ; généraux : fièvre élevée, adénopathies, arthralgies ou arthrites, dyspnée expiratoire, hypotension ; biologiques : éosinophilie > 1 000/mm^3, lymphocytose avec lymphocytes atypiques, anomalies biologiques hépatiques.

• La liste des molécules responsables de toxidermie au cours de l'infection à VIH est considérable : l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) utilisée au cours des pneumocystoses, les associations pyriméthamine-sulfadiazine, pyriméthamine-clindamycine, pyriméthamine-dapsone utilisées dans la toxoplasmose et les bêtalactamines (amoxicilline), la thiacétazone et les polythérapies antituberculeuses ont longtemps été les grands pourvoyeurs de toxidermies au cours de l'infection à VIH avec des fréquences de survenue atteignant 35 % au cours du traitement curatif des pneumocystoses par TMP-SMX.

Depuis lors, l'arsenal thérapeutique antirétroviral s'est considérablement étoffé : plus d'une trentaine de molécules ou combinaisons de molécules sont disponibles actuellement, actives sur les différents stades du cycle de réplication du VIH. Plusieurs d'entre ont pu être impliquées dans la survenue de toxidermies parfois sévères, voire mortelles (névirapine, abacavir). Des effets secondaires cutanéo-muqueux particuliers voire quasi spécifiques de certaines molécules ont également été identifiés récemment (paronychies à l'indinavir). La plupart des antirétroviraux sont responsables d'effets secondaires cutanés, mais la fréquence, la sévérité et la nature de ceux-ci sont très variables et résumées dans le tableau 34-IV. Les toxidermies aux antirétroviraux ne se distinguent pas des toxidermies observées chez les sujets immunocompétents. La plupart des réactions observées sont des éruptions maculo-papuleuses (trois quarts des cas observés). Des toxidermies sévères (syndrome de Stevens-Johnson [SJS], syndrome de Lyell, syndrome d'hypersensibilité (DRESS) ou des réactions anaphylactoïdes

(urticaire, œdème de Quincke) sont également possibles. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse (névirapine, éfavirenz) sont les plus souvent responsables de toxidermies sévères. Cela est particulièrement le cas avec la névirapine. Les inhibiteurs de protéases (indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, amprénavir) ainsi que les analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase reverse, à l'exception de l'abacavir, sont rarement responsables de toxidermies graves. Les seules atteintes sévères sont des observations isolées ponctuelles, voire des cas uniques. L'abacavir peut être responsable de syndromes d'hypersensibilité dans 4 % des cas.

Il peut s'agir également d'effets particuliers observés avec certains médicaments, résultant d'effets métaboliques le plus souvent non élucidés (par exemple pigmentations dues au rétrovir, paronychies à l'indinavir) pour lesquels la poursuite du médicament, au moins dans un premier temps, est effectuée. Des modifications thérapeutiques sont envisagées en fonction du rapport bénéfice/risque, d'une éventuelle modification de traitement et de l'évolution des effets observés après des soins adaptés. L'arsenal thérapeutique antirétroviral actuel, vaste et diversifié rend le plus souvent les changements thérapeutiques possibles sans gréver le pronostic immunovirologique du patient.

• Les lipodystrophies survenant sous traitement anti rétroviral, effets secondaires de physiopathologie inconnue, peuvent faire solliciter un avis dermatologique. Elles se définissent par une modification de la répartition des graisses qui réalise une atrophie graisseuse ou une hypertrophie graisseuse parfois combinées en des topographies différentes chez un même patient (lipodystrophie mixte).

• Les lipoatrophies ou pertes adipeuses affectent le visage où elles entraînent une fonte des boules graisseuses de Bichat avec pour conséquence un faciès émacié très affichant, voire stigmatisant. L'atteinte concerne aussi les fesses, qui s'aplatissent et les membres avec parfois disparition complète du pannicule adipeux et visualisation du réseau veineux qui parait hypertrophié. Ces formes sont plus volontiers attribuées aux analogues nucléosidiques de la reverse transcriptase les plus anciens (stavudine en particulier) de nos jours moins utilisés en première intention. L'hypothèse d'un dysfonctionnement mitochondrial est la plus évoquée.

La prise en charge des lipoatrophies doit reposer dans un premier temps sur une modification du traitement antirétroviral privilégiant des molécules récentes moins lipoatrophiantes. Le nombre croissant de molécules disponibles rend désormais des modifications thérapeutiques souvent possibles sans prise de risque clinique ou immunovirologique (résistance). Ces modifications de traitements sont complétées par des techniques de comblement qui s'adressent aux patients bien contrôlés sur le plan immunovirologique. En pratique, cela concerne avant tout

les lipoatrophies faciales. Deux techniques sont possibles dont les indications dépendent du « capital graisseux » du patient.

Le lipofilling est un lipotransfert de graisse autologue (technique dite de Coleman) quand le patient dispose d'un « capital graisseux » personnel suffisant pour être lipoaspiré. Le plus souvent le prélèvement est effectué sur l'abdomen, en cas de lipodystrophie mixte associant lipoatrophie périphérique et lipohypertrophie tronculaire. La graisse aspirée est centrifugée, préparée puis réinjectée dans les sites déficitaires, au bloc opératoire sous anesthésie générale. Les suites opératoires sont caractérisées par un œdème et des ecchymoses d'intensité variable disparaissant en moins de 2 semaines. La proportion de patients pouvant bénéficier du lipotransfert est faible (moins d'un patient sur 10) car les consultants pour lipoatrophie faciale ont souvent une lipoatrophie globale et, en cas d'hypertrophie abdominale, celle-ci est souvent intra-abdominale, donc non aspirable. Les résultats esthétiques sont satisfaisants et la tolérance de la graisse autologue est excellente. Néanmoins, ce geste complexe est de moins en moins proposé (hospitalisation, arrêt de travail). Moyennant une demande adaptée, le lipotransfert est pris en charge par la sécurité sociale.

L'injection de produits de comblement artificiels est plus utilisée. Il existe deux types de produits, résorbables ou non. La préférence va actuellement aux produits résorbables. L'acide polylactique (New Fill) est le seul pris en charge par la sécurité sociale et pour lequel on dispose d'un recul important dans l'indication lipodystrophie liée au VIH. Le principe des injections n'est pas un comblement immédiat du déficit par le produit injecté, ce dernier étant résorbé progressivement, mais l'induction d'une néocollagénèse dermique progressive. Les injections se pratiquent en consultation. La tolérance est bonne. Des douleurs locales modérées peuvent émailler les 24-48 heures post-injections. Une évaluation est effectuée après 3 injections effectuées à 3-4 semaines d'intervalle. Il faut éviter les injections chez les patients susceptibles de recevoir un traitement par interféron dans les semaines suivantes (pour une co-infection VHC par exemple) car il existe un risque accru de survenue de granulomes.

La durabilité des effets obtenus par les techniques de lipo-transfert et les injections de produits de comblement est variable selon les patients.

• Les lipohypertrophies affectent le tronc, principalement l'abdomen mais également les régions pectorales, les seins, le cou, la nuque (« bosse de bison »). Cet aspect « d'obésité tronculaire » de type androïde atteint les deux sexes et s'avère souvent psychologiquement très délétère. Il s'aggrave avec l'âge et s'associe volontiers à des anomalies métaboliques lipidiques, glucidiques et une surmortalité cardiovasculaire. Les thérapeutiques les plus récentes semblent moins inductrices de lipodystrophies. La prise en charge des lipohypertrophies se discute au cas par cas en milieu spécialisé.

Tableau 34-IV **Effets cutanéo-muqueux des antirétroviraux : données de la littérature.**

DCI Spécialités	Effets décrits
Inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase	
Abacavir (ABC) Ziagen®	Exanthèmes maculo-papuleux Syndrome d'hypersensibilité (4 %) Associés à l'allèle HLB5701 (test obligatoire avant prescription)
Didanosine (ddI) Videx®	Exanthèmes maculo-papuleux Vascularite cutanée* Syndrome de Stevens-Johnson* Papulo-érythrodermie* Xérostomie, stomatites* Alopécie*
Emctricitabine (FTC) Emtriva®	Exanthèmes
Lamivudine (3TC) Epivir	Urticaire, réactions anaphylactoïdes Chute de cheveux* Stries unguéales*
Stavudine (d4T)	Lipoatrophie
Zidovudine (AZT)	Hyperpigmentation cutanée, muqueuse, unguéale Chute de cheveux Exanthèmes maculopapuleux Prurit, urticaire Anaphylaxie Vascularites leucocytoclasiques* Érythrodermie* Syndrome de Lyell*
Inhibiteur nucléotidique de la reverse transcriptase	
Tenofovir (TDF) Viread®	Éruptions possibles
Inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase	
Éfavirenz (EFV) Sustiva®	Exanthèmes maculo-papuleux (6 %) Syndrome d'hypersensibilité*
Névirapine (NVP) Viramune®	Exanthèmes maculo-papuleux (15 %) Toxidermies sévères (8 %) Syndrome de Stevens-Johnson et Lyell (1 %) Syndrome d'hypersensibilité
Etravirine (ETV) Intélence®	Exanthèmes maculo-papuleux (parfois sévères) Syndrome de Stevens-Johnson Syndrome de Lyell
Inhibiteurs de protéase	
Atazanavir/ritonavir ATV/RTV Reyataz®/Norvir®	Rash maculo-papuleux Lipodystrophie Hyperbilirubinémie non conjuguée

Tableau 34-IV (*suite*).

Darunavir /ritonavir DRV/RTV Prezista R/norvir®	Rash maculo-papuleux Erythème polymorphe Syndrome de Stevens-Johnson* Syndrome d'hypersensibilité Lipodystrophie
Indinavir/ritonavir IDV/RTV Crixivan®/Norvir®	Lipodystrophie IDV : Effets rétinoïdes-like (xérose, « ongles incarnés » [paronychies], dépilation
Fosamprénavir/ritonavir FPV/RTV Telzir®/Norvir®	Lipodystrophie FOS : rash maculo-papuleux
Lopinavir/ritonavir LPV/RTV Kaletra®/Norvir®	Lipodystrophie LPV : œdèmes des membres inférieurs*
Saquinavir/ritonavir SGV/RTV InviraseR/Norvir®	Lipodystrophie SQV : Exanthèmes maculo-papuleux (1 à 4 %), prurit, érythème polymorphe* Ulcérations buccales*, photo-sensibilité*
Tipranavir/ritonavir TPV/RTV AptivusR/ Norvir®	Lipodystrophie Rash maculo-papuleux
Ritonavir (RTV)	Prurit, exanthèmes maculo-papuleux
Indinavir IDV	Exanthèmes maculo-papuleux (19 %), xérose (16 %), prurit (7 %), eczématides, chéilite sèche, paronychies (5 %), alopécie Urticaire Érythrodermie* Vascularite cutanée*
Nelfinavir NFV Viracept	Rash maculo-papuleux (3-5 %) Prurit (10 %) Urticaire* Érythème polymorphe* Ulcérations buccales*
Inhibiteur de fusion	
Enfuvirtide(T-20) Fuzeon®	Réactions aux points d'injection
Inhibiteur de CCR5	
Maraviroc Celsentri®	Éruption possible
Inhibiteur d'intégrase	
Raltégravir Isentress®	Rash

* Cas isolés parfois uniques.

Chapitre 35

Peau et médecine interne

S. Belaïch, B. Crickx

L'atteinte cutanée, souvent révélatrice d'une maladie systémique, est particulièrement intéressante à connaître dans les connectivites et la sarcoïdose.

SIGNES CUTANÉS DES CONNECTIVITES

LUPUS ÉRYTHÉMATEUX (LE)

Il existe un véritable spectre de la maladie lupique allant du LE systémique au LE cutané chronique. Ces deux formes que l'on pourrait appeler polaires sont caractérisées par des signes cutanés qui leur sont propres, mais dans certains cas des signes évocateurs de lupus cutané pur peuvent appartenir à un lupus érythémateux systémique (Photo 35-1).



Photo 35-1 **Lupus érythémateux systémique.**

Lupus érythémateux systémique

• L'*érythème* en est le signe majeur. Il atteint avec prédilection les régions photo-exposées (visage, décolleté) puisque l'on sait l'importance du soleil dans le déclenchement et l'aggravation des lésions.

• Sur le *visage*, l'érythème réalise un loup (lupus), un aspect en vespertilio (ailes de papillon). Parfois il forme de petites taches érythémateuses disséminées sur l'ensemble du visage. Les lésions débordent volontiers sur le cou, le décolleté, la partie supérieure du dos. Cet érythème est variable, fugace, évoluant souvent par poussées de quelques jours ou quelques semaines. Il n'est pas prurigineux. Un œdème peut s'y associer.

• Une *autre localisation* importante est représentée par la *face palmaire des doigts* et la *face plantaire des orteils*, les lésions de la face dorsale des mains et des pieds étant plus rares, sauf dans la région péri-unguéale.

• Les *coudes* et les *genoux* sont également le siège d'un érythème qui est volontiers kératosique et atrophique.

• Le *cuir chevelu* est fréquemment envahi par des taches érythémateuses non atrophiques en règle générale, mais pouvant parfois évoluer

vers l'atrophie et l'aspect pseudo-peladique cicatriciel. Une alopécie, sans atteinte du cuir chevelu, accompagne volontiers les poussées de LE systémique.

• D'*autres lésions élémentaires* peuvent survenir au cours de cette forme clinique : télangiectasies, lésions purpuriques et nécrotiques punctiformes principalement des pulpes digitales et des orteils évocatrices de vascularite, livedo inflammatoire très proche de celui de la périartérite noueuse et de celui du syndrome de Sneddon.

Après une forte exposition solaire, des bulles peuvent survenir sur les lésions lupiques traduisant la fragilisation extrême de la jonction dermo-épidermique.

La muqueuse buccale est souvent le siège de pétéchies, de petites bulles hémorragiques, d'érosions et d'ulcérations. Les lèvres sont en particulier atteintes avec l'existence de petites stries blanchâtres formant un réseau. Ces lésions sont très évocatrices du diagnostic.

L'histologie des lésions cutanées est souvent peu spécifique, montrant une atrophie du corps muqueux qui s'oppose à l'hyperkératose orthokératosique, et une dégénérescence vacuolaire de la basale épidermique. Le derme est le siège d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire modéré qui peut attaquer la basale épidermique.

L'immunofluorescence directe en peau lésée montre une bande lupique en IgG, voire en IgM, d'aspect granuleux le long de la membrane basale.

Lupus érythémateux cutané chronique

Son aspect le plus typique est celui du *lupus discoïde*, caractérisé par des plaques érythémato-squameuses, kératosiques évoluant vers l'atrophie et les cicatrices. La kératose est centrée par les ostiums folliculaires. Ces lésions atteignent électivement le visage ou le cuir chevelu où elles réalisent un aspect pseudo-peladique.

La muqueuse buccale, assez souvent atteinte, est le siège de lésions blanchâtres, réticulées, principalement sur la muqueuse jugale postérieure. Ces lésions sont parfois très proches de celles du lichen plan.

Le deuxième aspect du LE cutané chronique est celui du *lupus tumidus* caractérisé par des placards saillants arrondis, érythémateux et œdémateux, sans atrophie ni aspect kératosique.

L'histologie du LE discoïde montre une hyperkératose orthokératosique avec des bouchons cornés dans les ostiums folliculaires, une atrophie du corps muqueux, une dégénérescence vacuolaire de la basale. Dans le derme un infiltrat inflammatoire lymphocytaire a une disposition essentiellement péripilaire mais vient également parfois au contact de la basale réalisant des images lichénoïdes.

L'immunofluorescence directe en peau lésée montre une bande lupique.

L'histologie du LE tumidus est identique dans le derme mais l'épiderme est ici normal, ce qui explique la fréquente négativité de l'immunofluorescence directe dans cette forme.

Autres aspects de la maladie lupique

Entre les deux formes qui précèdent, d'autres aspects dermatologiques de la maladie lupique peuvent être observés.

• Le *lupus érythémateux cutané disséminé* est défini par l'existence de lésions qui débordent l'extrémité céphalique, atteignant le tronc et les membres. Cette forme peut rester cutanée pure, mais également évoluer vers une maladie systémique sans qu'initialement aucun signe ne permette un pronostic.

• Le *lupus érythémateux subaigu* a été autonomisé pour désigner des lésions de lupus érythémateux disséminé sur le tégument, réalisant des aspects annulaires, associés à une grande photo-sensibilité et à la présence d'anticorps anti-Ro SSA.

• La *panniculite lupique* ou lupus profond est caractérisée par des nodules sous-cutanés évoluant vers une atrophie cupuliforme. Les lésions atteignent électivement le visage, la face externe des bras, les cuisses et les fesses et peuvent être associées à des lésions discoïdes typiques. Dans la moitié des cas, la panniculite lupique s'observe au cours d'un lupus systémique.

• Le *lupus érythémateux bulleux*, caractérisé par des petites bulles groupées en bouquets, très voisines de celles d'une dermatite herpétiforme, s'observe surtout au cours du LE systémique, plus rarement au cours d'une forme purement cutanée. La particularité de ces lésions bulleuses est d'être très sensible au traitement par les sulfones. L'immunofluorescence directe montre un dépôt linéaire différent de celui de la bande lupique classique et de la dermatite herpétiforme en lien avec une spécificité antigénique du collagène VII de la fonction dermo-épidermique.

• Une *pustulose amicrobienne* a été individualisée au cours du lupus systémique ou de maladies auto-immunes. Les lésions pustuleuses sont principalement localisées sur les plis et la région génitale. Elles s'associent souvent à un suintement des conduits auditifs externes et du cuir chevelu.

En dehors des lésions vasculaires fréquentes au cours du LE systémique, déjà citées (vascularites, manifestations thrombotiques du syndrome des antiphospholipides : ulcères, livedo réticularis), d'autres symptômes peuvent être observés au cours du lupus : alopécie, mucinose papuleuse, anétodermie, calcifications.

Diagnostic

Le diagnostic de lupus érythémateux systémique repose sur les critères de l'ARA. Il est porté lorsque 4 ou plus de ces 11 critères sont présents simultanément ou successivement (**1.** érythème malaire ; **2.** lupus discoïde ; **3.** photo-sensibilité ; **4.** ulcérations buccales ; **5.** arthrite ; **6.** atteinte séreuse ; **7.** atteinte rénale ; **8.** atteinte neurologique ; **9.** atteinte hématologique ; **10.** atteinte immunologique (anticorps anti-ADN natif augmentés, anticorps anti-SM, anticorps antiphospholipides ; **11.** anticorps antinucléaires à un taux anormal en l'absence de médicaments inducteurs de lupus).

Le diagnostic de lupus érythémateux cutané chronique est affirmé sur l'aspect clinique et les critères histologiques et/ou immunologiques.

Traitement des lupus cutanés

La photoprotection est indispensable dans tous les cas puisque la photo-sensibilité est retrouvée quoique dans des pourcentages variables dans tous les types de lupus (LE subaigu > LE discoïde > LE systémique).

Des écrans solaires sont donc indispensables dans la vie quotidienne des sujets atteints de lupus érythémateux. Ce sont des écrans avec spectre le plus large (UVB, UVA, visible) et indices les plus élevés qui seront conseillés.

Les antipaludéens de synthèse (APS) sont le traitement de choix des lupus cutanés, avec une réponse excellente ou bonne dans 70 à 80 % des cas. C'est l'hydroxychloroquine (Plaquenil®), qui est en règle générale utilisée en première intention à la posologie de 6 à 6,5 mg/kg/j, remplacée par la chloroquine (Nivaquine®) à la posologie de 3,5 à 4 mg/kg/j en cas d'échec ou de résultat incomplet après trois mois de traitement.

En cas de résistance aux APS, le thalidomide peut être utilisé dans les lupus cutanés avec 70 à 90 % de rémission complète. La posologie initiale est de 100 mg/j, réduite à 50 ou 25 mg/j après disparition des signes dermatologiques et maintenue au moins 6 mois, mais cette thérapeutique doit toujours être utilisée avec prudence en particulier chez la femme en âge de procréer en raison de ses effets tératogènes, mais également du fait de possibles neuropathies axonales, sensitives et distales. Ces effets secondaires justifient la prescription obligatoire chez la femme en période d'activité génitale d'un test de grossesse mensuel, d'une contraception efficace et chez tous les patients d'un électromyogramme avant le traitement et d'une surveillance neurologique mensuelle.

La corticothérapie générale n'a pas, à priori, d'indication dans les lupus cutanés. En revanche, la corticothérapie locale, de classe I très forte (clobétasol [Dermoval®]), peut être très utile dans les formes limitées ou en association avec les APS.

Enfin, de nombreuses thérapeutiques ont été utilisées avec des résultats variables : rétinoïdes, dapsone (Disulone®) dans le lupus bulleux ; laser à l'argon ou laser pulsé dans les lésions vasculaires.

DERMATOMYOSITE (DM)

Deux lésions élémentaires caractérisent l'aspect dermatologique de cette connectivite : l'érythème et l'œdème. Ces deux éléments s'associent pour donner sur le visage l'image caricaturale de l'affection : un œdème lilacé des paupières.

Cependant, d'autres aspects peuvent être observés sur le visage : érythème en vespertilio, très proche d'un LE, œdème de l'ensemble du visage.

Le cou, le décolleté, la partie supérieure du dos sont souvent atteints, témoignant là encore de la photo-sensibilité importante observée au cours de cette maladie.

L'atteinte de la face dorsale des doigts et des orteils est très évocatrice du diagnostic de DM (Photo 35-2). Schématiquement le LE atteint les régions palmoplantaires, la DM la face dorsale des mains et des pieds. Cependant, dans la DM, il peut y avoir une atteinte des régions palmo-plantaires. Ce qu'il y a de plus caractéristique est le fait que l'érythème, souvent kératosique, atteint avec prédilection le dos des articulations interphalangiennes en respectant souvent les zones interarticulaires. La sertissure des ongles est lésée et on réveille une douleur assez vive en repoussant la cuticule unguéale (signe de la manucure).

Les coudes, les genoux sont également le siège de lésions érythémateuses et kératosiques.

Ce qui nous paraît assez particulier est l'érythème en larges bandes, observé à la face postérieure des bras et à la face externe des cuisses, qui n'est pas retrouvé dans la maladie lupique.

D'autres lésions peuvent être notées au cours de la DM : aspect poïkilodermique dans les formes chroniques, lésions bulleuses. Les ulcérations sont fréquentes. Chez *l'enfant*, elles sont le témoin d'une vascularite ou bien sont en rapport avec une calcinose sous-cutanée. Chez *l'adulte* elles paraissent un des meilleurs signes en faveur du caractère paranéoplasique de la maladie, surtout si ces ulcérations sont de taille importante. En effet, en règle générale, dans les formes primitives non paranéoplasiques, on ne retrouve pas ces ulcérations.



Photo 35-2 **Dermatomyosite.**

L'histologie des lésions cutanées est peu spécifique, pouvant montrer une atrophie épidermique, une atteinte de la basale et des infiltrats lymphocytaires discrets dans le derme.

La capillaroscopie objective des mégacapillaires.

Les examens qui confirment le diagnostic concernent l'atteinte musculaire (électromyogramme et biopsie musculaire), mais des formes cutanées pures de la maladie existent de façon indiscutable.

Le traitement des formes cutanéo-musculaires repose en première intention sur les corticoïdes per os à la posologie d'attaque de 1,5 mg/kg/j. Le traitement doit être maintenu pendant au moins 2 ans avec une décroissance rapide jusqu'à 20 mg de prednisone, puis plus lente. Les bolus de méthylprednisolone sont utilisés en cas d'échec.

Les immunosuppresseurs sont indiqués dans les formes graves, ou en cas de corticorésistance.

Le méthotrexate, l'azathioprine, le cyclophosphamide sont les plus utilisés.

La ciclosporine dans cette indication a été utilisée chez l'enfant essentiellement.

Les immunoglobulines IV ont été proposées dans les cas de corticorésistance.

Dans les formes cutanées pures, les antipaludéens de synthèse (APS) sont indiqués en 1re intention : hydroxychloroquine (Plaquenil®), à la posologie de 6,5 mg/kg/j chez l'adulte, chloroquine (Nivaquine®), à la posologie de 4 mg/kg/j associée ou non à une corticothérapie locale.

Les corticoïdes per os seront exceptionnellement proposés en cas d'échec des APS en raison du risque de myopathie cortisonique.

SCLÉRODERMIE

Sclérodermie systémique

La forme la plus typique est la *sclérodermie progressive* qui débute par un syndrome de Raynaud (*voir* Chapitre 11) suivie quelques mois ou années plus tard par une sclérose dermique aboutissant à une sclérodactylie (atteinte des doigts et des orteils). L'évolution se fait souvent vers des ulcérations torpides, des résorptions osseuses qui peuvent entraîner une réelle momification des extrémités digitales.

La face est atteinte plus ou moins rapidement avec une disparition de la mimique, un effilement du nez, un rétrécissement de l'ouverture de la bouche.

Dans les formes intenses tout le tégument est progressivement envahi.

Des télangiectasies, des concrétions calcaires peuvent s'associer au syndrome de Raynaud et à la sclérodactylie pour réaliser le syndrome de Thibierge-Weissenbach (analogue à ce qui a été décrit ultérieurement sous le nom de CRST syndrome).

Une dyschromie, formée de taches pigmentées et achromiques est volontiers observée. Elle est différente de celle qui est caractéristique des connectivites intriquées des sujets noirs, où les zones achromiques arrondies sont centrées par une zone périfolliculaire respectée. L'atteinte extracutanée intéresse le tube digestif (œsophage ++), l'appareil respiratoire (pneumopathie interstitielle), le rein, le cœur. Des signes musculaires peuvent être associés aux manifestations cutanées posant des problèmes diagnostiques difficiles avec la dermatomyosite.

La *sclérodermie diffuse aiguë* ou « *maligne* » est caractérisée par l'apparition d'une sclérose diffuse cutanéo-viscérale, sans phénomène de Raynaud.

La *sclérodermie œdémateuse* débute par un œdème disséminé qui succède classiquement à un épisode infectieux. L'œdème évolue secondairement vers la sclérose et réalise le tableau d'une sclérodermie diffuse. L'affection doit être différenciée d'un sclérœdème de Buschke qui

débute par la nuque et le cou et a une évolution descendante en envahissant le tronc et les membres à l'exception des mains et des pieds. Ce syndrome, quant à lui, a le plus souvent une évolution favorable avec une régression spontanée en quelques mois. Il est généralement associé à une gammapathie monoclonale.

Sclérodermies localisées

Formes en plaques ou morphées

La forme en plaques ou morphées atteint l'adulte, parfois l'enfant. La plaque débute par un érythème d'aspect brillant dont le centre blanchit et s'indure. À la phase d'état, la plaque de 1 à 10 cm de diamètre, a une couleur blanc nacré ou jaune cireux, de consistance dure et est entourée d'un anneau érythémateux évolutif (*lilac ring*).

La plaque sclérodermique va se stabiliser en quelques années. Les formes multiples sont parfois le témoin d'une maladie systémique.

Un aspect de diagnostic plus difficile est la plaque pigmentée d'emblée peu atrophique et non scléreuse.

Formes en bandes

Elles réalisent sur les membres l'aspect dit « monomélique » lorsqu'un seul membre est atteint. Elles peuvent être graves par leur pronostic fonctionnel en raison de l'atteinte musculaire sous-jacente qui aboutit à l'atrophie du membre.

Sur le visage, elles réalisent l'aspect « en coup de sabre » sur le front et le cuir chevelu. Lorsqu'elles atteignent l'ensemble d'une hémi-face, elles donnent l'image de l'hémi-atrophie de Romberg qui, à notre avis, est toujours une sclérodermie d'autant plus que cette atrophie s'associe volontiers à d'autres lésions de sclérodermie, en particulier en plaques, à distance du visage.

Histologie

L'histologie des sclérodermies est univoque : atrophie épidermique, sclérose dermique, infiltrat lymphocytaire dermo-hypodermique qui disparaît au cours de l'évolution au profit de la sclérose.

Traitement

Le traitement de la sclérodermie reste encore bien décevant.

• Dans les formes systémiques, la corticothérapie générale à la posologie de 1 mg/kg/j de prednisone ou sous forme de bolus est particulièrement indiquée en cas d'atteinte musculaire ou de fibrose pulmonaire associée. Elle ne constitue pas un traitement de fond.

• En revanche, le dépistage d'une hypertension artérielle pulmonaire conduit à la prescription du bosentan (Tracleer®).

Les vasodilatateurs sont utilisés pour lutter contre le syndrome de Raynaud et l'acrosclérose.

La nifédipine est le médicament le plus utilisé dans cette indication. Les nécroses digitales doivent faire l'objet de soins locaux, d'une antibiothérapie en cas de surinfection, voire de prescription per os de bosentan (Tracleer ®) ou de prostacyclines IV.

• Dans les formes cutanées pures, la corticothérapie per os est indiquée dans les formes sévères à leur début : sclérodermie en coup de sabre, sclérodermie monomélique car c'est la seule thérapeutique qui peut bloquer leur évolution.

• Dans les sclérodermies en plaques, les dermocorticoïdes de classe I sont principalement utilisés.

• La PUVAthérapie a été proposée dans les formes en plaques multiples avec certains résultats.

Conclusion

On voit toute l'importance que revêtent les lésions cutanées des connectivites. En effet, dans la grande majorité des cas, ce sont les signes cutanés qui ouvrent la scène clinique et doivent par conséquent permettre un diagnostic le plus précoce possible.

SIGNES CUTANÉS DE LA SARCOÏDOSE

La sarcoïdose ou maladie de Besnier-Boeck-Schaumann est une maladie granulomateuse systémique, de cause inconnue, atteignant la peau dans 20 à 30 % des cas avec atteinte extradermatologique, mais pouvant être exclusivement cutanée.

Les manifestations cutanées sont de deux types : soit de type spécifique, caractérisé par un infiltrat granulomateux à l'examen histologique, soit de type non spécifique où l'infiltrat n'a pas de caractère particulier. Il faut souligner l'importance de la biopsie pour le diagnostic, aussi bien pour la peau, d'accès facile, que pour les autres localisations de la maladie (Photo 35-3).

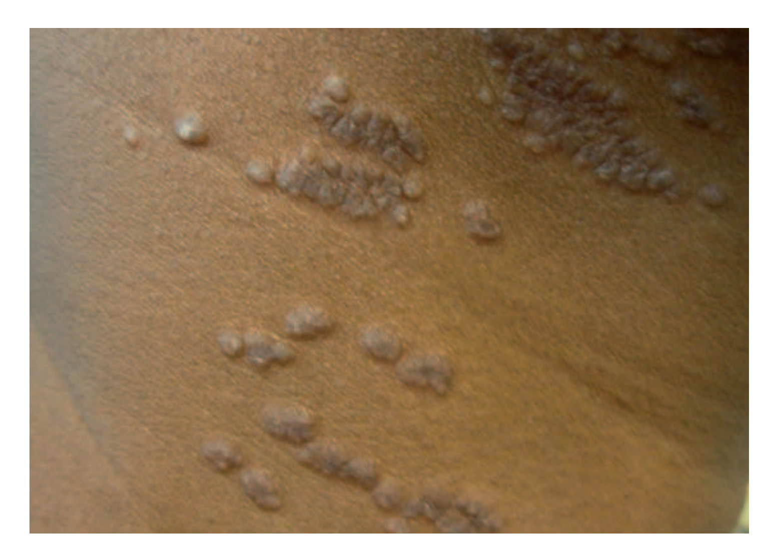


Photo 35-3 **Sarcoïdose.**

SIGNES CUTANÉS SPÉCIFIQUES OU SARCOÏDES

Ils sont caractérisés par leur consistance ferme, non inflammatoire, leur couleur variant du jaune au violet, leur aspect lupoïde, leur absence de signes fonctionnels, leur topographie faciale prédominante (50 % des cas), leur évolution clinique pouvant s'étaler sur des mois ou des années.

Leur polymorphisme permet de distinguer :

– les papules, élevures de petite taille pouvant prendre parfois une disposition annulaire ;

– les nodules, plus fréquents, avec une forme particulière par sa topographie (l'angle interne de la région orbitaire) et son aspect vasculaire : l'angio-lupoïde ;

– une forme en placard, le lupus pernio caractérisé par une infiltration rouge violacé du nez et des pommettes (aspect en « loup »), mais également du lobe des oreilles, des doigts et des orteils. Il s'agit dans la règle d'une forme sévère associée à une atteinte des fosses nasales et à une ostéite kystique des extrémités ;

– des formes rares maculeuses et maculo-papuleuses, sous-cutanées, achromiques, atrophiques, verruqueuses, ulcérées (principalement sur peau noire). L'apparition de sarcoïdes sur des cicatrices anciennes est un mode révélateur classique de la maladie ;

– l'atteinte des muqueuses et des phanères (ongles) accentue le caractère polymorphe des signes dermatologiques.

SIGNES CUTANÉS NON SPÉCIFIQUES

L'*érythème noueux* est le premier signe de la maladie dans 15 % des cas, mais peut survenir, quoique très rarement, au cours d'une sarcoïdose cutanée ou systémique à un stade évolué.

Il ne se distingue en rien des autres formes étiologiques d'érythème noueux.

Après une phase prodromique marquée par une fébricule et des signes rhinopharyngés, apparaissent, principalement sur les membres inférieurs, les classiques « nouures », nodules dermo-hypodermiques de type inflammatoire. Chaque élément disparaît en trois semaines environ, après être passé par toutes les couleurs de la biligénie (« érythème contusiforme » de Trousseau).

L'association de l'érythème noueux à des adénopathies hilaires et des polyarthralgies réalise le syndrome de Löfgren.

Des *vascularites*, autres manifestations non spécifiques, peuvent survenir de façon exceptionnelle au cours de la sarcoïdose.

DIAGNOSTIC

Le polymorphisme lésionnel des signes cutanés spécifiques explique la richesse des diagnostics différentiels que l'on peut évoquer devant une sarcoïdose cutanée.

Les lésions papuleuses seront différenciées de celles d'un lichen plan, de syringomes (lésions de la partie excrétrice intradermique des glandes sudorales), de certaines acnés, de la rosacée.

La forme annulaire peut faire discuter un granulome annulaire ou un lichen annulaire.

Les nodules seront à distinguer d'un lupus érythémateux tumidus, d'un lymphome ou d'un pseudo-lymphome, d'une lèpre tuberculoïde, d'une tuberculose.

Le lupus pernio pourra faire discuter sur le visage un lupus érythémateux, sur les extrémités de simples engelures.

C'est dire l'importance de l'*histopathologie cutanée* dans ces discussions diagnostiques. L'image histologique est la même, quelle que soit la sarcoïde clinique. On retrouve dans le derme, voire dans l'hypoderme, un granulome tuberculoïde qui, dans la règle, forme des nodules bien limités, constitués de cellules épithéloïdes, de cellules géantes

multinucléées et de lymphocytes en périphérie. Il n'y a pas d'évolution vers une nécrose caséeuse, mais une nécrose fibrinoïde est possible.

Cette image n'est pas pathognomonique de la sarcoïdose et fera discuter les autres infiltrats tuberculoïdes : tuberculose et lèpre en particulier. Seule la confrontation anatomoclinique permettra le diagnostic.

L'érythème noueux, dont l'image histologique n'est pas spécifique, sera différencié des autres formes étiologiques d'érythème noueux.

Bilan d'une sarcoïdose cutanée

Le bilan initial comporte :

– l'examen clinique cutané, ganglionnaire, pulmonaire, hépatique, cardiaque ;

– l'intradermo-réaction à la tuberculine (négative dans 80 % des cas) ;

– la radiographie pulmonaire, le scanner thoracique ;

– les épreuves fonctionnelles respiratoires ;

– l'électrocardiogramme ;

– l'examen ophtalmologique avec examen à la lampe à fente ;

– une biologie hépatique ;

– une électrophorèse des protides montrant une hypergammaglobulinémie ;

– une calcémie dont l'élévation peut constituer un marqueur d'activité ;

– un taux de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dont l'augmentation est en rapport avec l'activité des granulomes, mais qui n'est pas prédictive de l'évolution ;

– en cas d'anomalies pulmonaires, une fibroscopie bronchique avec étude du liquide de lavage broncho-alvéolaire sera envisagée si le scanner thoracique ne montre pas des images évocatrices.

TRAITEMENT

Le traitement de la sarcoïdose est mal codifié en raison de l'absence de thérapeutique réellement curative et de l'évolution variable, imprévisible de la maladie avec la possibilité de régressions spontanées.

Armes thérapeutiques

La corticothérapie générale est utilisée à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg/jour de prednisone, en dose d'attaque, et une décroissance progressive des doses sur 12 à 24 mois.

La corticothérapie locale repose sur l'emploi de dermocorticoïdes de type I ou II, parfois en pansements occlusifs.

Antipaludéens de synthèse

Largement utilisés dans la sarcoïdose cutanée, peu dans les lésions viscérales, leur action réelle est difficile à affirmer car les études les concernant sont ouvertes.

La posologie de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) ne doit pas dépasser 6,5 mg/kg/j et de la chloroquine (Nivaquine®) 4 mg/kg/j. Le traitement est souvent poursuivi plusieurs années avec des contrôles ophtalmologiques justifiés par la possibilité, quoique rare, de rétinopathies à ces posologies.

Immuno-suppresseurs

Le méthotrexate est la substance la plus utilisée à des posologies de 25 mg/semaine, voire dans certaines études de 7,5 à 15 mg/semaine.

Le cyclophosphamide et l'azathioprine sont moins prescrits.

Thérapeutiques anecdotiques

Le thalidomide, l'isotrétinoïne et la PUVAthérapie ont été employés dans certains cas d'atteinte cutanée, mais leur action est loin d'être prouvée.

Les biothérapies sont en cours d'évaluation dans les formes graves.

Indications

Dans les formes cutanées pures ou associées à une atteinte viscérale peu sévère, les antipaludéens de synthèse, plus ou moins associés à une corticothérapie locale sont employés en première intention.

Dans les formes cutanées sévères, la corticothérapie générale est indiquée, voire les immunosuppresseurs. C'est ainsi que le méthotrexate est volontiers utilisé dans le traitement du lupus pernio.

Les atteintes viscérales sévères, notamment les formes avec fibrose pulmonaire, justifient l'emploi de la corticothérapie générale associée ou remplacée par les immunosuppresseurs.

Chapitre 36

TUMEURS ET MALFORMATIONS CUTANÉES

LÉSIONS ÉPITHÉLIALES BÉNIGNES

L. Dehen

Les lésions épithéliales cutanées sont d'une extrême diversité dérivant de l'épiderme ou de ses annexes. Les tumeurs annexielles dérivent de 4 types de structures : le follicule pileux, la glande sébacée, la glande sudorale apocrine et la glande sudorale eccrine. Dans chaque groupe, il existe des tumeurs bénignes, des tumeurs malignes ou carcinomes, des malformations (hamartomes) ou des kystes. Par souci pédagogique seules les plus fréquentes seront abordées.

KÉRATOSES SÉBORRHÉÏQUES (PHOTO 36-1)

Ces lésions bénignes sont très communes chez le sujet de peau blanche et d'autant plus fréquentes que l'âge est avancé. Elles sont le plus souvent multiples, sur le visage, les régions séborrhéïques du tronc, dans les plis axillaires, inguinaux et sous-mammaires. La kératose séborrhéique est une lésion de taille variable, posée sur la peau, bien limitée, bistre, brune ou franchement noire, dont la surface kératosique est mamelonnée ou verruqueuse, plus ou moins épaisse. Les formes planes à peine saillantes très noires, les formes sèches à revêtement kératosique adhérent peuvent être difficiles à distinguer d'une lésion mélanocytaire et la dermatoscopie peut être utile visualisant des pseudo-kystes cornés et des pseudo-comédons. Sur le plan histologique, on observe une hyperacanthose avec une épaisse couche



Photo 36-1 **Kératose séborrhéïque.**

cornée et des pseudo-kystes cornés. Le choix du traitement est guidé par l'aspect clinique de la lésion. Pour les lésions pseudo-planes : cryothérapie, pour les lésions très exophytiques : électrocoagulation superficielle et/ou raclage à la curette. Une abstention est aussi possible en l'absence de gêne.

LÉSIONS VIRALES

Verrues

Ces tumeurs bénignes très répandues sont dues à une infection par les papillomavirus humains dont il existe de nombreux types. La verrue vulgaire est un élément arrondi, en relief, à surface villeuse irrégulière spiculée. Elle siège préférentiellement aux mains mais aussi sur n'importe quelle partie du corps. La verrue plantaire ou myrmécie, volontiers située sur une zone d'appui est isolée ou multiple et confluente réalisant alors un aspect en mosaïque. Elle se présente comme une lésion plate, arrondie, kératosique, dont le centre est formé de villosités grises parsemées de points noirs, ce qui

la distingue d'un cor. Elle peut être source de douleur. La verrue plane est une papule couleur peau normale ou discrètement pigmentée, à peine surélevée, de surface lisse, souvent multiple sur le visage ou le dessus des mains. Ces tumeurs n'ont l'inconvénient que d'être contagieuses, inesthétiques et parfois difficiles à traiter. Elles peuvent aussi régresser spontanément. Leur traitement fait appel à la cryothérapie, aux préparations kératolytiques sous occlusion, au curetage manuel ou au laser CO_2 selon les cas.

Condylomes anogénitaux

Ce sont aussi des tumeurs à papillomavirus (*voir* Chapitre 34).

Molluscums contagiosums

Ce sont des tumeurs virales dues à un poxvirus. L'élément caractéristique est une papule perlée de quelques millimètres de diamètre posée sur la peau, à surface lisse avec une ombilication centrale caractéristique. Fréquente chez l'enfant, son risque en est la contagiosité et l'auto-inoculation. Les formes diffuses existent chez l'atopique et l'immunodéprimé. Le choix du traitement dépend du nombre de lésions : si elles sont peu nombreuses, l'exérèse à la curette ou la cryothérapie sont possibles. Dans les formes profuses, l'exérèse doit être précédée d'une anesthésie de contact préalable sous occlusion. Pour certains, l'abstention thérapeutique est licite compte-tenu de la régression spontanée des lésions en 2 à 6 mois.

KYSTES

Kystes épidermoïdes

Improprement qualifié de « kyste sébacé », c'est une lésion développée à partir de l'infundibulum du follicule pilosébacé dont la paroi kystique a une structure épidermoïde remplie de kératine, qui siège dans les régions séborrhéiques du visage, dans les lobes des oreilles, au cou, à la poitrine ou au scrotum. Il accompagne volontiers une peau séborrhéique. Il réalise une masse sous-cutanée de consistance molle, surmontée à son sommet d'un orifice punctiforme. Il est souvent révélé à l'occasion d'une surinfection sous la forme d'une tuméfaction inflammatoire sensible, parfois déjà purulente, mais son traitement radical par exérèse chirurgicale ne peut se faire qu'à froid.

Milium

Les grains de milium sont des petits kystes épidermiques superficiels de teinte blanche et de consistance dure. Ils peuvent apparaître spontanément à tout âge sur le visage des adultes comme celui des nouveau-nés. Le milium secondaire apparaît préférentiellement sur certaines dermatoses : cicatrices de brûlures, porphyrie cutanée tardive, certaines épidermolyses bulleuses. Les lésions des nouveau-nés régressent spontanément. Sinon, chez l'adulte, il est facile d'en rompre la surface avec une lancette pour en évacuer le contenu fait de kératine.

Kyste trichilemmal

Plus communément connu sous le nom de « loupe », ce kyste dérivant de l'isthme du follicule pileux siège préférentiellement sur le cuir chevelu. De taille variable, il est recouvert d'une peau glabre et rose, il est de consistance ferme, et s'infecte rarement. Ces kystes, souvent multiples et familiaux sont transmis en dominance autosomique. Leur exérèse chirurgicale est aisée.

TUMEURS D'ORIGINE PILAIRE

Trichoépithéliomes

Ils sont souvent multiples et forment des petites papules plus ou moins globuleuses de couleur chair ou rosée, parfois surmontées de fines télangiectasies, et siègent électivement à la face. Multiples, ils peuvent être confondus avec des angiofibromes de la sclérose tubéreuse. Lorsque les lésions sont multiples et apparaissent dans l'enfance ou à la puberté, l'affection est souvent héréditaire transmise en dominance, mais les formes solitaires du sujet âgé existent. La biopsie confirme le diagnostic. L'évolution est marquée par la multiplication des lésions. Le traitement fait appel au laser CO_2 ou à l'excision chirurgicale selon les cas.

Pilomatrixome

Plus communément dénommée « tumeur de Malherbe », il survient plus volontiers chez le sujet jeune. La lésion généralement unique siège au visage, au cou ou aux membres supérieurs. Son diagnostic est clinique : elle forme un nodule plus ou moins régulier, jaunâtre, de consistance dure caractéristique, parfois sensible. L'évolution peut se faire vers l'ulcération. Le traitement en est l'exérèse chirurgicale.

LÉSIONS SÉBACÉES

Adénome sébacé acquis

Cette hyperplasie sébacée bénigne est tout à fait banale et peut survenir dès la cinquantaine. C'est une papule jaunâtre plus ou moins ombiliquée de quelques millimètres de diamètre, isolée ou multiple, touchant les régions séborrhéiques de la face. Elle peut être confondue avec un carcinome basocellulaire. Les lésions s'affaissent avec l'électrocoagulation.

Hamartome sébacé de Jadassohn

C'est une tumeur le plus souvent congénitale, dysembryoplasique, siégeant électivement sur le cuir chevelu et la face. C'est une plaque alopécique jaunâtre qui s'épaissit et se mamelonne au fil des années d'enfance. L'apparition à l'âge adulte de carcinome basocellulaire sur ce type de lésion justifie, pour certains, l'exérèse systématique, sans urgence, à titre prophylactique. Une forme particulière est représentée par le syndrome de Schimmelpenning associant un hamartome sébacé linéaire étendu et des malformations oculocérébrales graves.

HAMARTOMES ÉPIDERMIQUES

Ce sont des malformations épidermiques circonscrites présentes à la naissance ou apparaissant dans la première décennie, correspondant à une hyperplasie des constituants habituels de l'épiderme ou de ses annexes sans composante mélanocytaire.

Hamartome verruqueux simple

Il se présente soit comme une plaque brunâtre rugueuse, soit comme une lésion linéaire pigmentée et verruqueuse unilatérale suivant les lignes de Blaschko. Il constitue un simple préjudice esthétique. Dans des formes étendues en bandes multiples et/ou en nappes tourbillonnantes une biopsie cutanée est nécessaire afin de caractériser le caractère ou non épidermolytique de l'hamartome qui est alors le marqueur d'une forme localisée d'érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse avec son risque de transmission héréditaire autosomique dominant.

Hamartome épidermique inflammatoire

Il se différencie par son aspect morphologique érythémato-squameux parfois très kératosique, l'existence de poussées inflammatoires, la prédominance dans le sexe féminin et la survenue plus tardive fréquente.

Syndrome de l'hamartome épidermique

Ces hamartomes surviennent parfois dans le cadre de syndromes polymalformatifs (syndrome de Solomon pour l'hamartome verruqueux, CHILD syndrome pour l'hamartome épidermique inflammatoire) associant des malformations squelettiques, viscérales, des manifestations cérébrales variées et un risque associé de néphroblastome qui nécessitent des investigations complémentaires.

Sur le plan thérapeutique, en cas de lésion inesthétique et circonscrite, l'excision chirurgicale est une bonne option. Le laser se discute dans les formes plus étendues au cas par cas.

HAMARTOME DE BECKER

Cette lésion, plus fréquente chez l'homme apparaît à l'adolescence sous la forme d'un placard hyperpigmenté et pileux, unilatéral, situé préférentiellement sur la poitrine ou l'épaule. Il correspond à un hamartome épidermique et pilaire.

LÉSIONS ÉPITHÉLIALES MALIGNES

L. Dehen

LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES ÉPITHÉLIALES

Kératoses actiniques (Photo 36-2)

Elles sont très fréquentes chez les sujets de phototype clair. Elles sont des précurseurs potentiels de carcinomes spinocellulaires mais aussi des marqueurs pour le risque de carcinomes cutanés. Elles se développent sur les zones photoexposées et augmentent en incidence avec l'âge. Dans leur forme commune, elles se présentent comme des petites lésions rondes multiples, bien limitées, planes, brunes ou roses, dont la surface kératosique est adhérente. Cette hyperkératose particulière au toucher oriente le diagnostic. Les lésions à base papuleuse ou résistantes au traitement doivent faire l'objet d'un examen histologique pour ne pas méconnaître une transformation maligne débutante. Ces lésions doivent être détruites. La cryothérapie, le 5-fluoro-uracile, le diclofénac topique ou l'imiquimod seront utilisés selon les cas. La photothérapie dynamique est intéressante

pour les formes profuses résistantes à ces procédures. La récidive habituelle doit conduire à une surveillance régulière. La photoprotection est indispensable. Une attention toute particulière doit être apportée aux patients transplantés sous immunosuppresseurs.

Maladie de Bowen

C'est un carcinome intra-épidermique qui réalise une lésion habituellement unique en n'importe quel point du tégument. Elle forme un placard rouge bien limité, légèrement surélevé recouvert ou non de squames adhérentes. Les muqueuses génitales (vulve, gland) sont un siége de prédilection de la maladie de Bowen où le rôle des papillomavirus oncogénes est démontré. Elle se présente comme une plaque érythroplasique ou érythroleucoplasique fixe le plus souvent unique. Le traitement est l'exérèse chirurgicale complète compte tenu du risque de transformation en carcinome épidermoïde invasif. Toutefois, certaines localisations cutanées peuvent bénéficier d'un traitement par l'imiquimod ou la photothérapie dynamique.

Kératoacanthome

Tumeur bénigne de croissance rapide, le plus souvent unique, siégeant avec prédilection sur la région centro-faciale ou le dos des mains, elle pose le problème de son diagnostic différentiel avec un carcinome spinocellulaire. Certains pensent qu'il s'agit d'un carcinome auto-involutif. Son évolution stéréotypée aide au diagnostic : la lésion initiale, une papule rouge, ronde et ferme devient rapidement une masse globuleuse, lisse, brillante, aux bords bien limités, parcourue de télangiectasies, formant un bourrelet caractéristique, dont la partie centrale se creuse d'un unique cratère kératosique. Lors de l'involution, après 2 à 3 mois, cette masse de kératine se détache tandis que la bordure s'affaisse lentement pour laisser une cicatrice atrophique parfois très délabrante sur certaine régions du visage. La biopsie, examen parcellaire, ne permet pas toujours de conclure avec certitude à une lésion bénigne, c'est pourquoi l'exérèse complète pour examen histologique est souvent préconisée au stade initial notamment sur les lésions du nez, des paupières des oreilles et du dos des mains qui peuvent être très délabrantes ainsi que sur toute lésion n'ayant pas entamé sa phase régressive après 2 à 3 mois.

CARCINOMES

Les deux formes principales de carcinomes cutanés sont les carcinomes basocellulaires et spinocellulaires ou épidermoïdes.



Photo 36-2 **Kératoses actiniques (partie droite) et carcinome épidermoïde (tumeur partie gauche).**

Ce sont les plus fréquents des cancers cutanés et humains. Les facteurs favorisant leur apparition sont multiples : phototype clair, ultraviolets, radiations ionisantes, certaines substances chimiques (goudrons et hydrocarbures polycycliques aromatiques, arsenic), immunosupression, génodermatoses (xeroderma pigmentosum, albinisme, naevomatose basocellulaire…).

Ils peuvent survenir en peau saine ou sur des lésions préexistantes : kératoses actiniques, radiodermites, cicatrices de brûlures, ulcérations cutanées chroniques.

Les carcinomes génitaux surviennent dans 90 % des cas sur des lésions préexistantes : lichen scléreux ou maladie de Bowen.

Carcinomes basocellulaires (Photo 36-3)

Ce sont les plus communs et, en général, les moins agressifs des cancers de la peau. Ils siègent avec prédilection au visage et épargnent les muqueuses. Ce sont des tumeurs de croissance lente, à malignité purement locale, mais qui peuvent être très délabrantes. De nombreuses formes cliniques existent et sont réunies par un élément sémiologique commun le plus souvent présent : la perle. C'est une

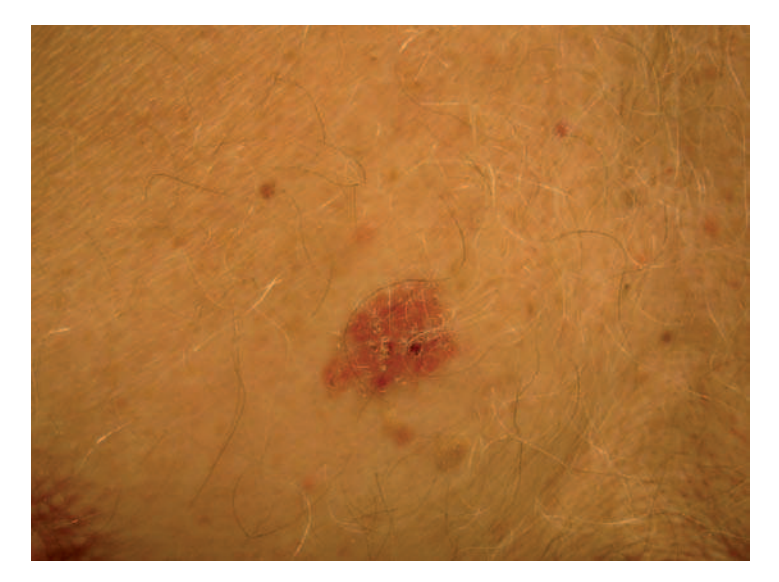


Photo 36-3 **Carcinome basocellulaire.**

papule translucide, blanchâtre, parcourue de fines télangiectasies, formant à la périphérie de la lésion, une bordure perlée caractéristique. Les divers aspects cliniques sont : nodulaire, superficiel, pigmenté, ulcéré, sclérodermiforme, sans perle. La variété superficielle touche presque exclusivement le tronc où elle réalise une plaque rouge discrètement surélevée à limites nettes, recouverte de squames adhérentes avec un minuscule bourrelet perlé périphérique. L'imiquimod et la photothérapie dynamique peuvent être proposés pour traiter les lésions superficielles multiples. Sinon l'exérèse chirurgicale dont les marges sont déterminées par le type histologique et sa topographie (localisations à risque) ainsi que son caractère récidivant ou non est le traitement de choix. Une réparation chirurgicale plastique est nécessaire en cas de tumeur étendue (lambeau, greffe). La radiothérapie de contact, l'électronthérapie sont réservées aux lésions étendues des sujets âgés. Certains auteurs préfèrent utiliser dans cette dernière indication la cryochirurgie.

Carcinome épidermoïde cutané (spinocellulaire) (Photo 36-4)

C'est une tumeur à malignité loco-régionale plus rapide et qui peut être source de métastases.

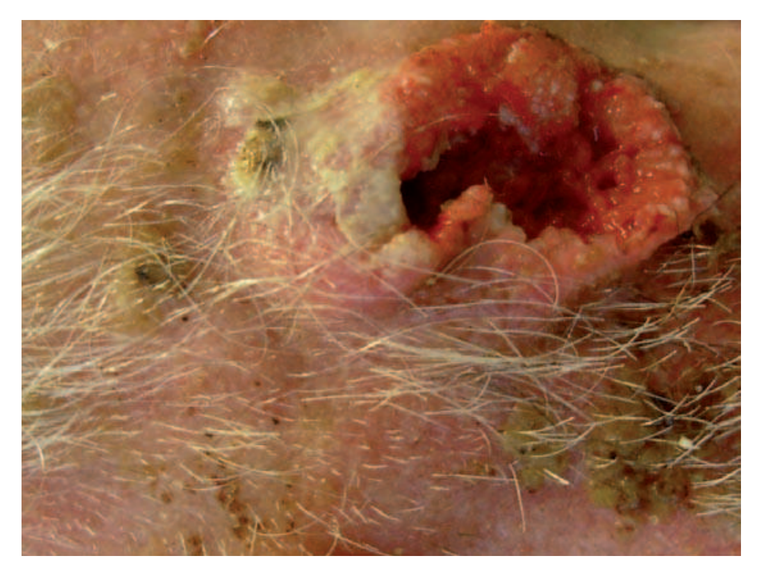


Photo 36-4 **Carcinome épidermoïde.**

L'aspect est en général caractéristique : tumeur bourgeonnante et ulcérée, ferme, plus ou moins adhérente aux plans profonds, siégeant le plus souvent sur les zones photo-exposées (visage, oreilles, lèvre inférieure, dos des mains). Quelques aspects sont trompeurs : forme ulcérante pure siégeant sur une jambe, confondue avec un ulcère veineux, forme nodulokératosique simulant un kératoacanthome, forme verruqueuse simulant une hyperplasie pseudo-carcinomateuse, forme fissuraire sur les muqueuses labiales ou génitales. Le traitement est chirurgical. Les marges d'exérèse dépendent de la taille, du siège, de la différenciation histologique, de la profondeur d'invasion de la tumeur et de son neurotropisme, de son caractère récidivant ou non et de l'existence d'une immunosuppression. La surveillance ultérieure est indispensable pour dépister d'éventuelles récidives loco-régionales et des nouvelles lésions.

MALADIE DE PAGET MAMMAIRE

Son histogenèse demeure obscure. Elle se présente comme une plaque unique rouge, siégeant habituellement autour du mamelon et de

l'aréole. Son diagnostic est important car elle est constamment associée à un carcinome mammaire de type galactophorique sous-jacent qu'elle révèle. Elle est souvent confondue avec un eczéma, mais contrairement à celui-ci la lésion est unilatérale, chronique et les bords en sont bien limités. La biopsie réalisée devant toute lésion unilatérale chronique d'un mamelon permet le diagnostic en montrant la présence de grandes cellules claires de Paget dans l'épiderme.



LÉSIONS VASCULAIRES

L. Dehen

ANGIOME STELLAIRE

C'est une lésion très banale, vue à tout âge, particulièrement pendant la grossesse, qui correspond à une dilatation artériolaire localisée. Nombreux, ils sont parfois marqueurs d'insuffisance hépatocellulaire. L'angiome stellaire se présente comme un point rouge d'où part en étoile de fines télangiectasies. Il s'efface à la vitro pression. L'électrocoagulation du vaisseau central, le traitement par laser vasculaire sont les méthodes thérapeutiques utilisées, mais les récidives sont possibles.

TACHES RUBIS (PHOTO 36-5)

Ce sont des petites lésions rouge-vif planes ou saillantes, banales chez l'adulte, sans signification pathologique ; elles sont dues à de petites dilatations vasculaires et se traitent par électrocoagulation ou l'abstention.

BOTRIOMYCOME

C'est un bourgeon charnu qui apparaît souvent sur un doigt suite à un microtraumatisme. Son aspect est celui d'une petite élevure charnue, rouge, le plus souvent non épidermisée, saignant facilement, dont la base d'implantation est séparée de l'épiderme par un sillon caractéristique. Elle peut être confondue, notamment au niveau du pied, avec un mélanome achromique, une maladie de Kaposi ou un porome eccrine. L'histologie pratiquée lors de l'exérèse chirurgicale confirme le diagnostic.

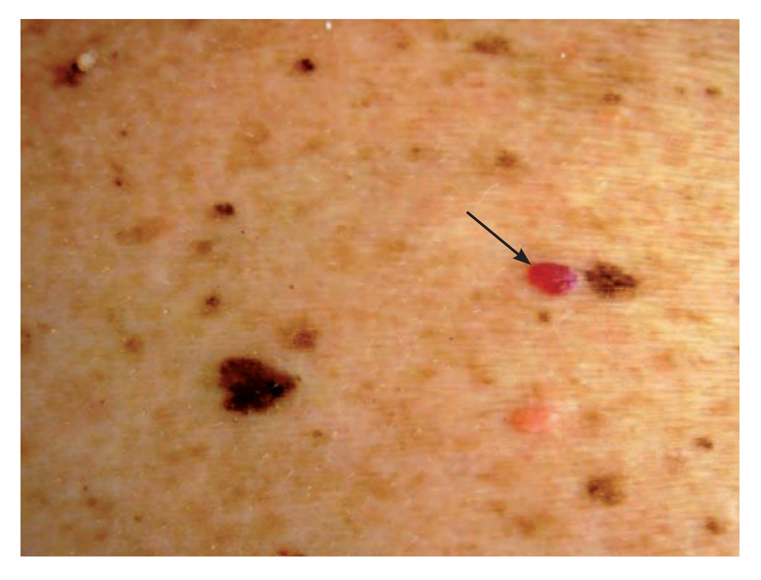


Photo 36-5 **Mélanome et tache rubis (flèche).**

TUMEUR GLOMIQUE

C'est une tumeur rare, unique, développée aux dépens des glomus neuromyoartériolaires. Elle forme un petit nodule couleur chair ou rouge violacé siégeant avec prédilection sur les mains et le lit de l'ongle. Cette tumeur a la particularité d'être douloureuse. L'excision chirurgicale doit être complète sous peine de récidive.

MALADIE DE KAPOSI (PHOTO 36-6)

C'est une prolifération tumorale angiogénique multifocale liée à une infection par un virus du groupe herpès HHV8. Dans sa forme classique, elle affecte le sujet âgé masculin d'origine méditerranéenne. Les lésions prédominent aux membres inférieurs sous la forme de plaques plus ou moins infiltrées, puis de nodules violacés parfois ulcérés. L'évolution est lente. L'extension au reste du tégument et aux muqueuses, et l'atteinte viscérale sont rarement observées. La forme africaine endémique est plus polymorphe cliniquement et plus grave : les formes sont plus ou moins florides et d'évolution plus ou moins



Photo 36-6 **Maladie de Kaposi.**

rapide, l'atteinte viscérale est plus fréquente. La forme infiltrante avec œdème régional notamment d'un membre inférieur est un piège diagnostique classique. La maladie de Kaposi au cours des immunodépressions acquises iatrogènes atteint les transplantés sous immunosuppresseurs. Les lésions souvent disséminées peuvent régresser avec la diminution de l'immunosupression.

La maladie de Kaposi du sida qui fait partie de la définition de la maladie a beaucoup diminué de fréquence depuis l'utilisation des trithérapies (*voir* Chapitre 34).

ANGIOMES

Ils constituent un groupe polymorphe de lésions vasculaires, dont la classification repose sur des bases cliniques évolutives, histologiques et hémodynamiques.

Hémangiome (angiome immature)

C'est le plus fréquent. Il s'agit d'une prolifération tumorale de cellules endothéliales ayant une évolution tout à fait particulière. Il apparaît à la naissance ou dans les premiers jours de vie, augmente de taille pendant 3 à 6 mois, se stabilise puis régresse spontanément plus ou moins complètement en 2 à 5 ans selon les cas. Trois aspects cliniques sont possibles : l'hémangiome tubéreux est une tumeur rouge vif posée sur la peau, l'hémangiome sous-cutané forme une masse molle couleur peau normale ou bleutée, l'hémangiome mixte associe les deux types précédents. La régression spontanée constante de la majorité de ces angiomes impose une abstention thérapeutique dans la majorité de cas. Les séquelles cutanées ou les régressions incomplètes seront réparées par un plasticien, une fois terminée la longue phase d'involution. Cependant, dans 25 % des cas environ il n'est pas possible de s'en tenir à une attitude passive, soit du fait d'une localisation préoccupante (palpébrale, bucco labiale, nasale), soit du fait de localisations viscérales associées, soit du fait d'une complication (nécrose, insuffisance cardiaque, syndrome de Kasaback-Merritt). Le bilan et la prise en charge thérapeutique dans ces cas est alors affaire de spécialiste, le propanolol constituant depuis peu une thérapeutique de choix.

Angiomes matures

Ce sont des malformations vasculaires vraies, présentes à la naissance et qui n'ont aucune tendance à régresser.

• **L'angiome plan** est une tache érythémateuse souvent systématisée, qui correspond histologiquement à une ectasie des parois capillaires. Il peut foncer et s'épaissir avec l'âge. Dans la majorité des cas, cette marque inesthétique relève d'un traitement par laser à colorant, qui permet parfois de traiter l'enfant dans les premiers mois de vie quand la surface est minimale. L'angiome plan est rarement un marqueur d'une angiodysplasie complexe : tout angiome touchant le territoire du V_1 ou un membre doit être dirigé vers une consultation spécialisée.

• **L'angiome veineux** réalise une tuméfaction d'un ou plusieurs centimètres de diamètre, bleutée, froide, dépressible, turgescente à l'effort ou en position déclive, jamais soufflante. C'est une malformation vasculaire inactive qui va augmenter de volume dans l'enfance posant alors des problèmes de nature esthétique ou obstructive selon sa localisation. Son bilan et son traitement sont l'affaire d'équipes spécialisées et doivent en tout cas proscrire la chirurgie mutilante et la radiothérapie.

• **L'angiome artérioveineux** est une malformation vasculaire grave hémodynamiquement active exposant à des hémorragies sévères et à une insuffisance cardiaque. Elle est souvent quiescente dans l'enfance,

simulant un angiome plan trop chaud ou trop extensif, ou encore un angiome immature sous-cutané mais battant, qui aura fait pratiquer un doppler. Le diagnostic clinique est évident à la phase d'état : masse battante, source de souffle et de thrill, que confirmera l'angiographie. La prise en charge de ces lésions ne se conçoit qu'au sein d'une équipe spécialisée pluridisciplinaire, le rôle du médecin étant de freiner à tout prix le désir d'intervention à visée esthétique tant que la malformation est quiescente.

LÉSIONS CONJONCTIVES

L. DEHEN

MOLLUSCUMS PENDULUMS

Ce sont des polypes fibro-épithéliaux bénins très fréquents, siégeant au cou, aux aisselles, aux aines et aux paupières. Ils n'ont pas de signification pathologique. Ce sont des petites formations pédiculées, le plus souvent pigmentées. Inesthétiques, elles sont retirées par simple exérèse aux ciseaux ou électrocoagulation.

CHÉLOÏDES

Ce sont des tumeurs fibroblatisques bénignes le plus souvent secondaires à une cicatrice. Elles peuvent être spontanées chez le sujet à peau noire. Ce sont des formations saillantes à surface lisse et brillante, très dures au toucher, parfois sensibles ou prurigineuses. Leur traitement, au résultat aléatoire, est difficile, et il faut se garder de pratiquer une excision simple qui se compliquerait d'une récidive quasi obligatoire parfois plus volumineuse. Ces lésions doivent être confiées à un spécialiste qui évaluera les possibilités thérapeutiques en fonction de l'âge, du siège et du volume de la chéloïde : corticoïdes locaux en crème ou injectables, gel de silicone, pressothérapie constituent les premières lignes thérapeutiques.

HISTIOCYTOFIBROME

C'est une tumeur fibroblastique très commune, acquise, unique ou en petit nombre, qui siège préférentiellement sur les membres. Elle

forme un petit nodule très bien limité, en relief, et enchâssé dans le derme, rosé ou pigmenté, de consistance dure. Le diagnostic est clinique, la dermoscopie montre un aspect caractéristique, mais en cas de doute, il faut faire une biopsie exérèse de la lésion. Les lésions typiques ne nécessitent aucun traitement.

DERMATOFIBROSARCOME DE DARIER-FERRAND

C'est une tumeur fibroblastique à haute malignité locale qui se développe progressivement. Elle siège avec prédilection sur le tronc et débute par un nodule dermique très dur, adhérent, qui s'étale pour former une plaque dure multinodulaire adhérant à la surface cutanée, infiltrant le derme et l'hypoderme. L'exérèse doit être large, en surface (3 cm de marge requise) et en profondeur (jusqu'à l'aponévrose) sinon la récidive est de mise.

LIPOME

C'est une tumeur bénigne développée à partir du tissu adipeux sous-cutané. Le diagnostic est aisé devant une tuméfaction molle, unique ou multiple, bien limitée, sous-cutanée, mobile et indolore le plus souvent, recouverte d'une peau normale. Les sièges préférentiels sont les membres supérieurs, la nuque et le tronc. Ces lésions bénignes peuvent néanmoins atteindre de grandes dimensions. Leur exérèse chirurgicale est plus ou moins aisée selon leur taille, leur profondeur et leur siège.

TUMEURS NERVEUSES

L. Dehen

NEUROFIBROMES

Ce sont des tumeurs bénignes schwanniennes et fibroblastiques fréquentes. Ces lésions sont avant tout un marqueur de neurofibromatose et apparaissent alors dans l'enfance ou à la puberté, associées à des taches café au lait multiples. Des lésions isolées sont toutefois possibles. Dans les deux cas elles réalisent des tumeurs de taille très variable, bien limitées, sessiles ou pédiculées, mollasses, indolores, couleur peau normale ou brunes. Si la gêne esthétique est importante, l'exérèse itérative peut être réalisée à la demande par chirurgie ou laser CO_2. Si les lésions sont

multiples et associées à des taches café au lait, un bilan de neurofibromatose doit être réalisé.

MÉLANOMES

V. Descamps et E. Maubec

Le mélanome est une tumeur maligne développée à partir des mélanocytes.

Son incidence est en progression : elle a doublé tous les 10 ans ces dernières décennies.

Alors qu'à un stade précoce la simple exérèse chirurgicale d'un mélanome peut permettre une guérison définitive, au stade métastatique le pronostic est redoutable du fait de la résistance aux traitements conventionnels (radiothérapie, chimiothérapie). Aux stades intermédiaires l'intérêt de traitements dits « adjuvants » dominés par l'interféron alpha est également étudié dans le cadre d'essais thérapeutiques (vaccins, thérapie ciblée) après l'exérèse chirurgicale pour limiter le risque d'apparition des métastases.

Ces données soulignent l'importance du diagnostic précoce qui repose sur un dépistage clinique.

L'incidence du mélanome est évaluée en France entre 9 et 10 cas pour 100 000 habitants par an.

Le mélanome résulte de l'effet et des interactions de facteurs environnementaux représentés essentiellement par l'exposition solaire mais aussi l'exposition aux UV artificiels, de facteurs génétiques (mutations des gènes *CDKN2A* et *CDK4* conférant un risque élevé de mélanome et impliquées dans le mélanome familial, variants du gène *MC1R* et variants communs conférant un risque faible de mélanome). À côté de ces facteurs de risque, il existe également des facteurs de l'hôte (nombre élevé de naevus et présence de naevus atypiques ; caractéristiques pigmentaires : peau claire, cheveux blonds ou roux, yeux bleus ; incapacité à bronzer et antécédents de brûlures) associés au risque de mélanome. Les mélanomes se développent en deux phases. À la phase initiale intraépithéliale, la croissance est horizontale à partir des mélanocytes de la couche basale soit en peau normale, soit au sein d'une lésion cutanée préexistante (nævus pigmentaire) : mélanome superficiel extensif. À un deuxième stade, la croissance est verticale vers le derme et l'hypoderme exposant alors au risque de métastases ; toutefois, certains mélanomes ont d'emblée une croissance verticale : mélanome nodulaire.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic est clinique et confirmé par l'étude histologique.

Circonstances du diagnostic

La majorité des mélanomes cutanés se développe de novo, c'est-à-dire qu'ils surviennent en peau apparemment saine, tandis que dans 20 à 30 % des cas ils se développent sur un naevus préexistant.

Mélanome cutané en peau saine

Mélanome à extension superficielle (Photo 36-7). Il s'agit le plus souvent d'une tache pigmentée avec un ou plusieurs des critères de malignité dits « ABCDE » : Asymétrie, Bords irréguliers, Couleur inhomogène, augmentation du Diamètre, Évolutivité. La teinte n'est pas uniformément noire et la polychromie (noire, brune, bleue, rosée, voire blanche) est très évocatrice de la malignité. Le contour est découpé par de multiples anfractuosités ou encoches. La surface peut être irrégulière. Cette lésion n'entraîne aucun signe fonctionnel. L'examen à l'aide d'un dermatoscope (appareil optique appliqué sur la peau permettant de visualiser et de grossir l'épiderme) peut aider au diagnostic ; toutefois son utilisation nécessite un apprentissage (Photo 36-8).

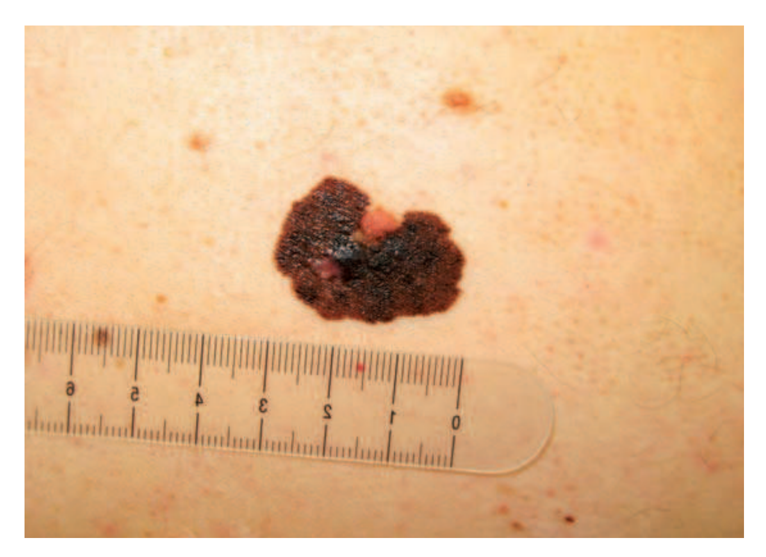


Photo 36-7 **Mélanome à extension superficielle.**

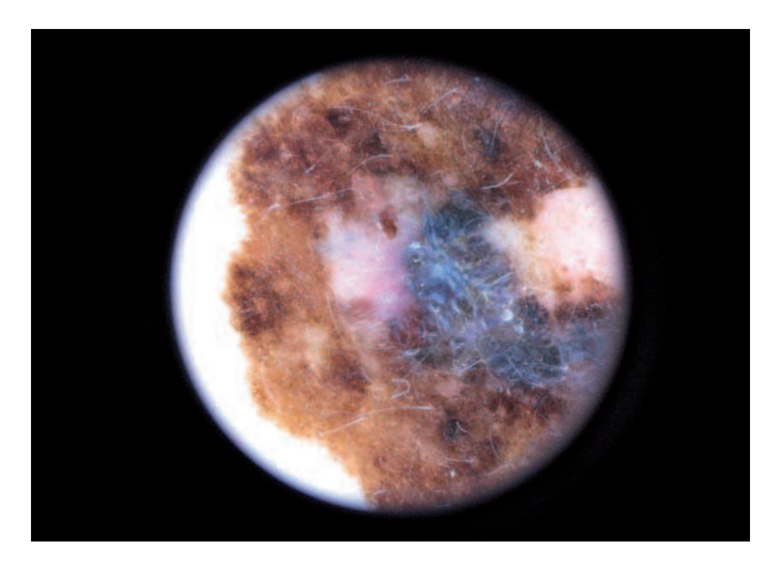


Photo 36-8 **Mélanome en dermatoscopie.**

Mélanome nodulaire. Sa teinte est plutôt homogène, bleu-noir, noire ou plus rarement très trompeuse achromique et parfois rouge. Ses contours sont en règle générale plus réguliers, la surface lisse et bombée en dôme. Parfois la lésion peut devenir polypoïde ou pédiculée. Le saignement, souvent considéré par le malade de nature post-traumatique, est un signe tardif traduisant l'ulcération de la tumeur. Elle a une valeur pronostique péjorative.

Formes de diagnostic difficile

Il s'agit essentiellement des formes achromiques. Elles peuvent être observées pour tous les types de mélanomes y compris les mélanomes des extrémités (mélanome acral lentigineux). Une pigmentation doit être soigneusement recherchée au pourtour de la lésion infiltrée qui elle seule avait motivé la consultation. Le mélanome peut siéger au niveau de l'ongle sous forme d'une bande pigmentée dont le caractère isolé et évolutif, surtout chez un sujet à peau blanche, est toujours suspect et doit faire demander l'avis du spécialiste.

Mélanome sur nævus pigmentaire

La survenue d'un mélanome sur nævus est à soupçonner quand ce nævus se modifie, quelle que soit son ancienneté, en particulier chez les sujets de plus de 40 ans, et en cas de facteurs de risque personnels

de mélanome et d'antécédents familiaux de mélanome. Chez les sujets porteurs de multiples nævus, la présence d'un nævus d'aspect différent des autres peut être évocatrice de mélanome.

Mélanome de Dubreuilh

La plaque pigmentée apparaît sans lésion préexistante à un âge avancé. Cette plaque siège exclusivement sur le visage (joues, tempes, front). Cette tache brune initiale s'étend progressivement pour atteindre en quelques mois ou années une surface de plusieurs centimètres à contours irréguliers, voire polycycliques ou déchiquetés. La teinte de la plage est polychrome avec des zones plus pigmentées, mais c'est la teinte brune qui prédomine. Le mélanome de Dubreuilh peut être considéré comme un mélanome intra-épidermique de croissance horizontale particulièrement prolongée, expliquant le pronostic plus favorable. L'invasion du derme par cette prolifération mélanocytaire peut survenir dans un second temps. Ces mélanomes s'observent en cas d'exposition chronique au soleil.

Mélanome métastatique d'emblée

Il peut s'agir de la découverte de métastases cutanées, volontiers trompeuses par leur caractère rosé et achromique, d'adénopathies loco-régionales ou enfin d'une métastase viscérale. L'examen clinique découvre parfois à distance une lésion pigmentaire maligne qui avait été négligée, ou une cicatrice d'exérèse d'une lésion considérée comme banale, de nature parfois méconnue ou n'ayant pas fait l'objet d'une analyse histologique. Dans quelques cas, l'absence de tumeur primitive décelable, tant cutanée que viscérale, fait envisager la possibilité d'un mélanome primitif spontanément régressif.

Examen anatomopathologique

Il est le seul à apporter la certitude diagnostique.

Une exérèse limitée à la lésion est effectuée dans un premier temps. C'est le résultat histologique, une semaine plus tard, qui permet d'adapter le geste chirurgical définitif en réalisant un complément d'exérèse avec une réparation appropriée quand la malignité est confirmée. La reconnaissance histologique du mélanome est en règle générale aisée devant les caractères morphologiques des cellules mélaniques et les caractères topographiques, alors que la pigmentation et les remaniements inflammatoires sont variables. En effet la morphologie des cellules mélaniques est évocatrice par leur taille volumineuse et leur activité mitotique. Ces cellules sont agencées entre elles en thèques ou en amas, et il existe une migration ou ascension intra-épidermique des thèques dans toute l'épaisseur de l'épiderme. À la description

histologique proprement dite, s'ajoutent toujours dans le compte rendu au clinicien, différents éléments anatomopathologiques pronostiques.

• **Le nombre de mitoses par mm^2 :** la présence d'au moins une mitose par mm^2 constitue un facteur pronostique péjoratif en particulier pour les mélanomes fins de moins de 1 mm d'épaisseur. Ce facteur pronostique a remplacé le niveau d'invasion des cellules tumorales défini par Clark dans la classification AJCC.

• **La présence ou l'absence d'une ulcération.**

• **L'indice de Breslow.** Il indique l'épaisseur de la tumeur mesurée sur coupe histologique entre le point le plus élevé de la couche granuleuse épidermique et la cellule tumorale la plus profonde, après avoir repéré sur les plans de coupe la zone où la lésion paraissait la plus épaisse. Il est actuellement considéré comme le meilleur critère pronostique. Le résultat est fiable et reproductible, les seules difficultés étant représentées par un nævus dermique préexistant, inclus par certains auteurs dans la mesure du mélanome, par une ulcération ou par une régression partielle qui minorent l'épaisseur.

• **Diagnostic histologique difficile.** C'est le cas pour le mélanome de l'enfant, de survenue rare, mais où la difficulté du diagnostic histologique consiste à ne pas confondre un authentique mélanome avec un nævus jonctionnel actif très fréquent chez l'enfant, voire avec un nævus juvénile de Spitz ou un nævus bleu cellulaire. Il en est de même pour la forme métastatique cutanée où l'activité jonctionnelle est absente en règle générale. C'est le cas également des tumeurs achromiques avec des cellules de morphologie moins caractéristique de l'origine mélanique devant faire recourir aux techniques d'immunohistochimie. Il sera procédé à la recherche de différents marqueurs comme dans toute identification de tumeur peu différenciée qu'il s'agisse des marqueurs des cellules épithéliales, des cellules hématopoïétiques, des cellules conjonctives et surtout du marqueur des cellules mélaniques (protéine S 100, HMB45 et Melan A). En cas de mélanome la protéine S 100 marque la plupart des cellules tumorales, tandis que les marqueurs épithéliaux et hématopoïétiques sont négatifs, mais que la vimentine est assez souvent positive dans les mélanocytes. Il n'existe pas de marqueur permettant de différencier les tumeurs mélanocytaires malignes et les tumeurs mélanocytaires bénignes.

PRISE EN CHARGE D'UN MALADE ATTEINT DE MÉLANOME

Confrontation anatomo-clinique

Elle permet de proposer une classification du mélanome observé : quatre grandes variétés anatomo-cliniques sont en effet individualisées.

• **Mélanome à extension superficielle :** il s'agit de la forme anatomo-clinique la plus fréquente (60 % à 70 % des mélanomes) qui touche surtout l'adulte jeune et siège plus volontiers sur les jambes des femmes ou le tronc des hommes. Il est associé à l'exposition intermittente au soleil. C'est la forme la plus souvent associée à un nævus préexistant.

• **Mélanome de Dubreuilh :** il représente environ 10 % des mélanomes en France. C'est un mélanome du sujet âgé survenant essentiellement sur les zones photo-exposées du visage.

• **Mélanome acral lentigineux (Photo 36-9) :** il ne représente qu'environ 5 % des mélanomes en France alors qu'il s'agit de la forme de mélanome la plus fréquente chez les Asiatiques, les Africains, et les autres populations à peau pigmentée. Il s'agit d'un mélanome des extrémités dont la dénomination lentigineuse est liée au fait de certaines similitudes cliniques et histologiques avec le mélanome de Dubreuilh. Bien que le mélanome acral lentigineux se caractérise par la longueur d'évolution de la phase radiale pendant plusieurs années, le pronostic est mauvais à la fois par le retard du diagnostic et par l'agressivité de la phase verticale. Au niveau des extrémités, des phénomènes inflammatoires peuvent faire égarer le diagnostic, laissant croire à une lésion trophique (mal perforant) ou infectieuse (mycose, verrue).



Photo 36-9 **Mélanome acral.**

• **Mélanome nodulaire :** il représente 10 à 20 % des mélanomes en France ; il se manifeste sous la forme d'un nodule, volontiers polypoïde de taille variable, souvent entouré d'un débord pigmentaire. Son développement vertical d'emblée explique la gravité de son pronostic.

Classification pronostique AJCC

La classification pronostique la plus récente des mélanomes cutanés en quatre stades pronostiques (I à IV) de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) prend en compte pour la classification de la tumeur primitive (T), trois critères histologiques : l'indice de Breslow, la présence ou non d'une ulcération ainsi que le nombre des mitoses/mm^2 (index mitotique). Le niveau d'invasion des cellules tumorales défini par Clark qui était utilisée auparavant pour préciser le pronostic des mélanomes fins ayant un indice de Breslow < 1 mm n'est maintenant utilisé que pour les mélanomes fins dont l'index mitotique n'est pas évaluable. Pour l'atteinte métastatique ganglionnaire régionale (N), la classification distingue la métastase ganglionnaire révélée à l'examen clinique (ganglion palpable = atteinte macroscopique) de celle révélée par l'examen histologique (atteinte microscopique) d'un ganglion sentinelle repéré par une lymphoscintigraphie pré-opératoire. Cette classification tient aussi compte du nombre de ganglions envahis. La classification des métastases à distance (M) distingue les métastases cutanées et pulmonaires des autres métastases viscérales.

Plus le mélanome primitif est épais (indice de Breslow élevé) au moment de l'exérèse initiale, moins le pronostic est bon. Les stades I et II correspondent à des mélanomes sans adénopathies régionales métastatiques (N0), ni métastases au-delà du premier relais ganglionnaire régional (M0). Les stades III et IV correspondent à des mélanomes ayant métastasé : stade III = métastases régionales ; stade IV = métastases à distance.

Recherche de mutations somatiques

Depuis quelques années, l'identification de mutations somatiques dans les tissus tumoraux a conduit à l'ébauche d'une nouvelle classification moléculaire du mélanome qui tient compte de la forme clinique du mélanome (mélanome cutané, mélanome muqueux) et également des modalités d'exposition au soleil (exposition chronique, exposition intermittente). Les mélanomes cutanés avec exposition intermittente au soleil sont associés à des mutations activatrices de *BRAF* et une augmentation relative des mutations de *NRAS*. À l'inverse, les mélanomes

des muqueuses, les mélanomes acro-lentigineux et les mélanomes cutanés avec exposition chronique au soleil présentent peu de mutations de *BRAF* et de *NRAS* mais plus souvent des mutations de *c-KIT*. Cette classification a conduit à de nouvelles approches thérapeutiques ciblant BRAF, MEK et c-KIT.

La recherche de mutations somatiques est proposée systématiquement en cas de localisations métastatiques ganglionnaires ou à distance.

Bilan initial

Une fois le diagnostic de mélanome effectué, un bilan d'extension doit être pratiqué. Il s'agit d'un examen avant tout clinique : examen de la cicatrice du mélanome, palpation de la zone située entre la cicatrice et l'aire ganglionnaire de drainage, palpation des aires ganglionnaires en particulier de l'aire ganglionnaire régionale et examen du tégument. On proposera également un cliché thoracique, une échographie abdominale, voire un scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien ou une scintigraphie au 18FDG en fonction du stade AJCC. La prescription d'une échographie ganglionnaire est optionnelle pour les mélanomes de stades II et III.

L'étude du ganglion sentinelle est proposée en option en France pour les mélanomes d'indice de Breslow supérieur à 1 mm et pour certains mélanomes fins avec des signes histologiques de gravité (ulcération, index mitotique élevé). Cette étude permet après repérage lymphoscintigraphique (injection d'un marqueur radioactif aux pourtours du mélanome ou de la cicatrice avant reprise chirurgicale) de réaliser l'étude histologique du ganglion de drainage du mélanome. Elle donne la possibilité de mettre en évidence précocement une localisation ganglionnaire histologique non détectée cliniquement. Comme l'indice de Breslow, son intérêt pronostique en tant que facteur indépendant est bien démontré sur la survie sans récidive et sur la survie globale. Sa réalisation nécessite une équipe multidisciplinaire entraînée (médecin nucléaire, chirurgien, anatomopathologiste, dermatologue).

Traitement

Traitement du mélanome primitif

L'exérèse chirurgicale large et complète du mélanome primitif est la seule méthode thérapeutique reconnue. Cette exérèse emporte la tumeur primitive ou la cicatrice de biopsie-exérèse initiale, entourée d'une marge de tissu sain latéralement et en profondeur. Le but de cette exérèse large est d'enlever la tumeur primitive et les petites métastases

satellites cliniquement indécelables car dermiques ou sous-cutanées. L'exérèse d'un mélanome primitif doit être réalisée avec une marge de peau saine adaptée à l'indice de Breslow et respectivement de 1, 2 et 3 cm pour les mélanomes d'indice de Breslow inférieur ou égal à 1 mm, de 1 à 2 mm et supérieur à 4 mm. La fermeture est assurée soit par une suture directe à chaque fois qu'elle est possible, soit par une greffe de peau totale. Il est évident que cette reprise chirurgicale s'adapte aux formes topographiques : au niveau de la tête et du cou, il n'est pas toujours facile d'assurer des exérèses aussi importantes et la fermeture par lambeau de rotation ou d'avancement est autorisée bien que cette technique rende un peu plus difficile la surveillance de la zone opérée. Les mélanomes des extrémités sont en règle générale traités par l'amputation pratiquée à une distance de deux centimètres du bord de la tumeur.

Surveillance

La surveillance du malade atteint de mélanome est indispensable.

Il s'agit d'une évaluation clinique régulière : inspection de la cicatrice d'exérèse, des téguments adjacents, palpation de tous les relais ganglionnaires. Les formes de mauvais pronostic justifient la répétition des examens complémentaires initiaux. Les deux années qui suivent la découverte du mélanome primitif sont celles où le risque de voir récidiver ou s'étendre la maladie est le plus grand. Il est classique de proposer une visite de contrôle tous les 3 mois les deux premières années pour les mélanomes primitifs dont l'épaisseur dépasse 2,0 mm. Entre la 3e et la 5e année, la surveillance est biannuelle. Au-delà des 5 ans, une surveillance clinique annuelle est proposée en raison du risque de rechute tardive et en raison du risque de développer d'autres cancers cutanés.

On retiendra que globalement le pronostic du mélanome est bon si l'épaisseur de la tumeur primitive est inférieure à 1 mm, qu'il est mauvais pour les mélanomes supérieurs à 4 mm, et qu'il est intermédiaire pour les mélanomes d'épaisseur comprise entre 1 et 4 mm.

Pour les mélanomes primitifs à risque de récidive, on peut proposer au décours de la prise en charge chirurgicale soit une simple surveillance soit l'option d'un traitement adjuvant. De nombreux traitements adjuvants (interféron, vaccins, chimiothérapies) visant à réduire le risque de rechute et à améliorer la survie ont été étudiés. Seul, actuellement, l'interféron a une AMM. L'interféron alpha 2a est indiqué chez les patients atteints d'un mélanome de stade II (AJCC) (Breslow > 1,5 mm). L'interféron alpha 2a est indiqué dans le traitement adjuvant du mélanome chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut

risque de rechute systémique, par exemple les patients ayant une atteinte des ganglions lymphatiques. L'interféron alpha à faibles doses (3 MUI) semble améliorer la survie sans récidive des patients atteints d'un mélanome cutané sans envahissement ganglionnaire cliniquement décelable, sans effet sur la survie globale. L'interféron alpha à hautes doses (20 MUI/m^2/jour en intraveineux pendant 1 mois, puis 10 MUI/m^2 en sous-cutané 3 fois par semaine pendant 48 semaines) semble améliorer la survie sans récidive, mais ne semble pas améliorer la survie globale des patients atteints d'un mélanome cutané. Différents traitements adjuvants sont en cours d'évaluation dans le cadre de protocoles : vaccination par antigènes tumoraux, lysats tumoraux, utilisation de nouvelle formulation de l'interféron (interféron pégylé suivant différents schémas) et, plus récemment, thérapies ciblées.

Traitement des métastases ganglionnaires régionales

Le traitement repose sur la chirurgie. L'évidement ganglionnaire régional constitue le traitement du mélanome métastatique régional. Après évidement ganglionnaire, le pronostic est lié au nombre de ganglions métastatiques et à la taille des ganglions. La complication la plus fréquente est le lymphœdème. En cas d'atteinte ganglionnaire régionale il n'y a pas d'intérêt démontré à une radiothérapie complémentaire.

Traitement des récidives locales et métastases

Une exérèse locale des métastases in situ ou in transit (métastases situées entre le relais ganglionnaire régional et une distance de cinq centimètres de la tumeur primitive) est indiquée à chaque fois qu'elle est réalisable. Lorsque ces récidives locales sont multiples, et qu'elles siègent sur un membre une tégumentectomie ou un traitement de chimiothérapie extracorporelle de type membre perfusé peut être envisagé. En cas d'inopérabilité un traitement médical est en général proposé.

Le traitement chirurgical des métastases à distance est une indication rare mais possible lorsqu'il est démontré que cette ou ces métastases peu nombreuses restent isolées. Un examen par PET-scan, examen sensible mais peu spécifique, pourra être réalisé au préalable pour compléter le bilan d'extension afin d'éliminer une éventuelle autre localisation métastatique passée inaperçue qui contre-indiquerait une intervention chirurgicale difficile.

Le traitement des métastases inopérables repose actuellement sur plusieurs types d'approches thérapeutiques : inhibiteur de BRAF chez

les patients qui présentent une mutation somatique tumorale de BRAF V600E ou V600K ; le Zelboraf® (960 mg × 2/jour per os) a l'AMM en première ligne de traitement car il apporte un bénéfice de survie. D'autres inhiibiteurs de BRAF sont en cours de développement. La toxicité est marquée par une photo-sensibilité, un érythème, une xérose cutanée, des arthralgies, la survenue de carcinomes épidermoïdes et de mélanomes primitifs cutanés.

La fréquence des mutations de BRAF est estimée entre 40 et 50 % pour les mélanomes stade III inopérable ou stade IV. Ces mutations sont plus fréquentes chez les personnes qui sont jeunes et qui ont beaucoup de naevus.

D'autres thérapies ciblées sont actuellement évaluées : combinaisons de thérapies ciblées (par exemple, inhibiteur de BRAF et inhibiteur de MEK chez les sujets porteurs de mutations de BRAF), inhibiteurs de C-KIT chez les patients porteurs de mutations de c-KIT, inhibiteurs de MEK en cas de mutation de RAS.

Pour les patients n'ayant pas de mutation somatique, deux alternatives sont possibles.

La chimiothérapie conventionnelle : elle recourt à des monochimiothérapies où les agents les plus fréquemment utilisés sont :

– la dacarbazine (Déticène®) à raison d'une dose de 1 g par m^2 administrée sur 1 à 4 jours toutes les 3 à 4 semaines et le Témodal® (pas d'AMM) :

– le groupe des nitroso-urée avec essentiellement la fotémustine (Muphoran®) qui a une activité sur les métastases cérébrales. Le traitement en induction comporte une perfusion d'une heure de 100 mg par m^2 aux jours 1, 8 et 15. En cas d'évaluation favorable au 60e jour, le traitement d'entretien comportera une perfusion de 100 mg par m^2 toutes les trois semaines ;

– les dérivés du platine comme le cisplatine qui est administré par voie veineuse toutes les 3 semaines à la posologie de 100 mg/m^2 ;

– les taxanes ;

– il n'existe aucune étude randomisée contrôlée montrant l'avantage de polychimiothérapies par rapport aux monochimiothérapies.

La chimiothérapie générale dans le traitement des mélanomes métastatiques est décevante en dépit de réponses objectives. Les réponses observées dans 10 à 20 % des cas sont le plus souvent partielles avec une durée de 2 mois et une médiane de survie de 4 à 6 mois. Les régressions complètes sont rares (5 % des malades) et d'une durée moyenne de neuf mois. Aucun critère ne permet de prévoir une réponse thérapeutique efficace. Il n'y a pas de bénéfice de survie.

L'immunothérapie : un bénéfice de survie a été montré dans deux études de phase 3 après administration d'anti-CTLA4 (ipilimumab

[Yervoy®]). Ce produit qui module la prolifération lymphocytaire T a obtenu une AMM en France (4 injections à 3 semaines d'intervalle à la posologie de 3 MKJ) mais n'est actuellement pas remboursé. Il est proposé d'utiliser l'immunothérapie chez des sujets en bon état général et chez lesquels la progression de la maladie n'a pas une cinétique trop rapide. En effet, le bénéfice peut n'être observé qu'après 4 mois de traitement. Il concerne 10 à 15 % des patients. La toxicité est essentiellement digestive et peut être sévère chez environ 15-20 % des patients. Quelques décès liés au traitement sont rapportés.

Des essais thérapeutiques avec les anti-PD-1 sont également en cours et les résultats des premiers essais sont prometteurs à la fois en terme, de résultat et de tolérance.

La radiothérapie

Le mélanome cutané n'est pas une tumeur très radio-sensible, mais ce n'est pas une tumeur radio-résistante. La radiothérapie peut donc être utilisée à titre palliatif dans certaines formes métastatiques. Il s'agit de radiothérapie palliative des métastases cutanées superficielles, des métastases osseuses symptomatiques ou des métastases cérébrales (radiothérapie stéréotaxique)

LYMPHOMES CUTANÉS

M. SIGAL-GRINBERG ET B. CRICKX

Les lymphomes cutanés primitifs sont des proliférations lymphocytaires malignes strictement localisées à la peau, sans atteinte extracutanée initiale (Photo 36-10). À l'opposé des lymphomes ganglionnaires qui sont en majorité de phénotype B, les lymphomes primitivement cutanés sont, le plus souvent, de type T.

La récente classification de l'EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) appliquée aux lymphomes cutanés, tient compte de leur spécificité clinique, histo-pathologique, immunophénotypique et pronostique (Tableau 36-I).

En s'appuyant sur les publications des consensus internationaux et sur l'analyse de la littérature, le Groupe français d'étude des lymphomes cutanés a proposé des recommandations de prise en charge des lymphomes T cutanés.

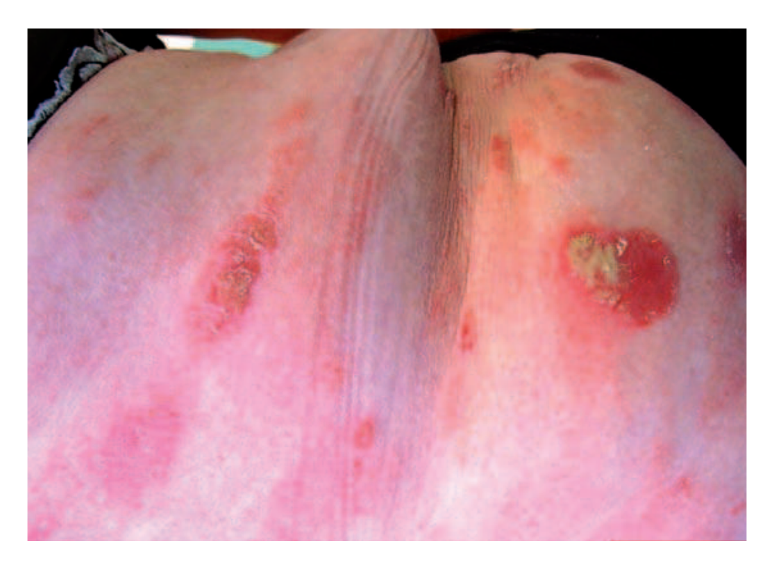


Photo 36-10 **Lymphome cutané.**

Tableau 36-I **Classification EORTC des lymphomes primitivement cutanés.**

Lymphomes cutanés T
Lymphomes cutanés T « fréquents » • Mycosis fongoïde et ses variants • Syndrome de Sézary • Lymphoproliférations CD30+ : – Lymphome T à grandes cellules anaplasiques CD30+ – Papulose lymphomatoïde
Lymphomes cutanés T « rares » • Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV1) • Lymphome sous-cutané α/β à type de panniculite • Lymphome cutané NK/T de type nasal • Lymphome cutané T périphérique
Entités provisoires • Lymphome T épidermotrope agressif CD8 • Lymphome T cutané à cellules α • Lymphome T pléomorphe à petites et moyennes cellules CD4+

Tableau 36-I (*suite*)

Lymphomes cutanés B
Évolution peu agressive • Lymphomes des centres folliculaires • Immunocytaires
Évolution intermédiaire • Lymphome B à grandes cellules des jambes
Évolution indéterminée • Lymphome B intravasculaire • Plasmocytome

LYMPHOMES CUTANÉS T

Lymphomes cutanés T d'évolution lente

Mycosis fongoïde

Cliniquement, elle se caractérise par une longue période d'évolution (années ou décennies), où les manifestations cutanées résument la maladie. Les lésions initiales (érythème mycosique) apparaissent habituellement vers 40-60 ans. Il s'agit de lésions maculeuses de plusieurs centimètres souvent peu spécifiques, érythémato-squameuses, de topographie ubiquitaire, mais rebelles et récidivantes. C'est la stabilité, la délimitation nette et l'aspect « encoché » de la plaque qui font évoquer le diagnostic. Un prurit est souvent présent.

Peu à peu, ces macules vont s'infiltrer pour former des plaques figurées, ovoïdes ou quadrilatères. Le prurit est généralement intense. Des tumeurs peuvent ensuite se constituer.

Histologiquement, au stade d'érythème mycosique et de plaques, il n'est pas rare que l'histologie soit non spécifique. Les signes histologiques les plus évocateurs sont : l'infiltration de quelques zones épidermiques par des lymphocytes (thèques), peu atypiques, isolés, proches de la couche basale, se groupant parfois en bande sous-épidermique. Le derme papillaire contient un infiltrat mononucléé dense, polymorphe avec des plasmocytes et des éosinophiles dans les papilles dermiques. Au stade tumoral, l'épidermotropisme est moins prononcé, l'infiltrat plus diffus et les cellules tumorales sont de plus grande taille d'allure « cérébriforme ».

Les cellules sont CD3+, CD4+, CD45Ro+, CD8–, CD30–. On peut voir une perte partielle d'expression d'antigènes T.

Il peut exister dès le stade précoce, dans la peau et même le sang circulant un réarrangement clonal des gènes du récepteur T.

La survie estimée à 5 ans est d'environ 87 %.

Les facteurs de mauvais pronostic sont un âge supérieur à 60 ans, l'existence de tumeurs cutanées, et l'atteinte ganglionnaire, médullaire et viscérale.

Les traitements indiqués en l'absence d'atteinte extracutanée sont la PUVAthérapie, les badigeons de chlorméthamine, l'interféron alpha seul, ou associé à la PUVAthérapie ou aux rétinoïdes (acétrétine et surtout bexarotène), voire l'irradiation corporelle totale. Un traitement polychimiothérapique n'est indiqué qu'en cas d'atteinte extracutanée.

Aux stades avancés de la maladie, des transformations en lymphomes à larges cellules CD30+ ou – ont été observées, et sont de pronostic très sombre.

Variantes spécifiques du mycosis fongoïde

De nombreuses variantes ont été rapportées, ne différant pas de la forme classique (hyper- ou hypopigmentées, bulleuses). En revanche, d'autres sont particulières en raison de leur spécificité clinicopathologique.

Mycosis fongoïde associé à une mucinose folliculaire. La mucinose folliculaire est une dégénérescence mucineuse des poils, responsable d'une alopécie et associée à un infiltrat de type mycosis fongoïde. Celle-ci peut accompagner un tableau typique ou le précéder. On a également décrit des mycosis fongoïdes pilotropes, sans mucinose avec une présentation clinique trompeuse (kystes, comédons) au cours, ou décours, ou précédant un authentique mycosis fongoïde.

Mycosis fongoïde unilésionnel ou maladie de Woringer-Kolopp ou lymphome pagetoïde. Cette forme particulière se caractérise par l'existence d'une ou deux lésions en plaques, liées à un épidermotropisme intense de lymphocytes atypiques, presque exclusivement intraépidermiques et réalisant un aspect pagetoïde. Des aberrations phénotypiques ont été décrites : absence d'expression CD7 et/ou Leu 8, sans perte de marqueurs pan T. L'évolution est constamment favorable, sans atteinte extracutanée.

Lymphomes cutanés CD30+

Ils forment un groupe de lymphomes regroupés pour l'expression du marqueur CD30. Ils regroupent un spectre de pathologies allant de la papulose lymphomatoïde au lymphome T plésiomorphe à grandes cellules.

Lymphomes T à grandes cellules CD30+

Ces lymphomes sont définis par la présence de grandes cellules, dont 75 % au moins expriment l'antigène CD30. La plupart de ces lymphomes ont une morphologie de type anaplasique. Les autres lymphomes CD30+ sont soit pléiomorphes à grandes cellules, soit immunoblastiques.

Les adultes sont le plus souvent atteints. Les tumeurs sont habituellement localisées.

En immunologie, et contrairement aux lymphomes ganglionnaires, les lymphomes cutanés n'expriment ni CD15 ni la protéine ALK1.

Un réarrangement clonal des gènes du récepteur T est retrouvé dans la plupart des cas.

Le pronostic est favorable avec régression spontanée possible (totale ou partielle). La survie estimée à 5 ans est d'environ 90 %. L'envahissement ganglionnaire n'a pas un caractère obligatoirement péjoratif.

En cas de tumeur solitaire, la radiothérapie est recommandée. En cas de lésions multiples, on conseille la polychimiothérapie.

Papulose lymphomatoïde (PLy)

Elle se traduit cliniquement par une éruption papulonodulaire, évoluant vers la nécrose et la croûtellisation, éruption récidivante, s'effaçant spontanément en 2 à 6 semaines. Chez 10 à 20 % des patients, la PLy s'accompagne, est précédée ou suivie d'un lymphome (mycosis fongoïde, lymphome CD30 +, ou maladie de Hodgkin).

En histologie, l'aspect est souvent très inquiétant, mais variable selon les sujets et l'âge de la lésion. On en distingue trois variantes :

– infiltrat bien limité, non épidermotropique, de petits et larges lymphocytes, parfois « sternbergoïdes », au sein d'un infiltrat inflammatoire intense ;

– infiltrat périvasculaire, en bande, épidermotropique, de petits lymphocytes à des cellules cérébriformes de type mycosis fongoïde ;

– aspect de lymphome CD30 à grandes cellules.

Dans 60 % des cas, on détecte un réarrangement clonal T ; c'est le même clone qui a été retrouvé dans les PLy et les lymphomes associés.

Lymphomes cutanés T à évolution agressive

Syndrome de Sézary

Cliniquement, il réalise une érythrodermie infiltrée et prurigineuse, associée à la présence dans le sang de cellules T atypiques à un taux supérieur à 1 000/mm^3 : les cellules de Sézary. On retrouve

fréquemment des adénopathies pathologiques, une alopécie, une kératodermie palmo-plantaire et une onychodystrophie.

Histologiquement, on retrouve la présence de cellules de Sézary dans la peau et les ganglions. La biopsie cutanée peut être identique à celle du mycosis fongoïde, mais l'infiltrat est souvent plus monomorphe et l'épidermotropisme peut manquer.

Dans le ganglion, on constate un effacement de l'architecture normale avec une infiltration dense et monomorphe des cellules de Sézary.

Les cellules tumorales sont CD3+, CD4+, CD45Ro+, CD8– ou CD30–. Un ratio CD4/CD8 supérieur à 10 est considéré comme un bon critère diagnostique.

On retrouve le plus souvent un réarrangement clonal. Lorsque ce réarrangement est présent dans le sang, c'est un critère important pour éliminer d'autres causes d'érythrodermie.

La survie à 5 ans est d'environ 11 %. Aucun traitement ne paraît réellement efficace (chimiothérapie, photophorèse extracorporelle).

Lymphomes cutanés à grandes cellules CD30

Cliniquement, des plaques, des nodules isolés ou multiples se développent rapidement.

Histologiquement, existe un infiltrat nodulaire ou diffus avec un nombre variable de cellules moyennes et larges, avec ou sans noyau cérébriforme, et des immunoblastes. Les grandes cellules néoplasiques dépassent 30 % de la population tumorale. L'épidermotropisme est inconstant. Un aspect angiocentré est possible.

Les cellules ont souvent un phénotype aberrant CD4+ avec perte de marqueurs pan T.

Un réarrangement clonal du gène du récepteur T est très fréquemment retrouvé.

La survie à 5 ans est estimée à 15 %.

Le traitement comporte une polychimiothérapie, sauf pour les tumeurs uniques où la radiothérapie peut être discutée.

Lymphomes cutanés T : entités reconnues ou provisoires

Lymphome T pléiomorphe à cellules petites et moyennes

Cliniquement, ces lymphomes réalisent des tumeurs.

Histologiquement, il existe une prolifération pléiomorphe de petites cellules. Il y a moins de 30 % de grandes cellules. L'infiltrat dense envahit le derme et l'hypoderme. On peut noter un épidermotropisme.

Il semble que le pronostic soit favorable.

Le principal problème est celui du diagnostic différentiel avec un pseudo-lymphome T.

Lymphome T sous-cutané à type de panniculite

Ces lymphomes se développent dans l'hypoderme et le tissu sous-cutané. Ils forment des nodules et des plaques, siégeant surtout aux jambes, moins fréquemment au tronc. Des signes généraux importants sont possibles généralement dus à un syndrome d'hémophagocytose associée. La dissémination extracutanée est très rare.

Histologiquement, il existe une infiltration lymphoïde T pléiomorphe de cellules petites et moyennes avec des macrophages. Localement, on observe une cytophagie.

Le phénotype est souvent CD8+.

Il est possible que certains de ces lymphomes entrent dans la catégorie des lymphomes angio-centriques.

LYMPHOMES CUTANÉS B

La plupart d'entre eux sont faiblement agressifs.

Lymphomes cutanés B de bon pronostic

Lymphome cutané centrofolliculaire

C'est le plus fréquent des lymphomes cutanés B primitifs. Cliniquement, il se présente sous forme de papulonodules, ou de plaques érythémateuses non squameuses. Les lésions sont souvent regroupées dans la région de la tête et du cou, voire du tronc. La dissémination extracutanée est exceptionnelle.

Histologiquement, l'infiltrat nodulaire ou diffus infiltre le derme et respecte l'épiderme (absence d'épidermotropisme). Les cellules tumorales ont l'aspect des centroblastes et des centrocytes. Une population lymphocytaire T réactionnelle est plus ou moins abondante. Des follicules réactionnels rémanents sont parfois visibles.

Les cellules néoplasiques sont CD19, CD20, CD22 et CD79a positives. Elles n'expriment pas CD5 et CD10. On peut observer une expression monotypique d'une immunoglobine.

Un réarrangement clonal des immunoglobulines est retrouvé le plus souvent.

Le pronostic est très bon avec une survie à 5 ans estimée à 97 %.

La radiothérapie est le traitement de choix, sauf en cas de tumeurs généralisées ou de dissémination extracutanée.

Immunocytome cutané primitif (ou lymphome B de la zone marginale ou lymphome MALT)

Il n'y a pas de consensus sur la terminologie de ces lymphomes.

Cliniquement, on observe une ou plusieurs tumeurs, atteignant préférentiellement les extrémités.

Histologiquement, l'infiltrat nodulaire ou diffus est fait de petits lymphocytes, de cellules lympho-plasmocytoïdes, et de plasmocytes. On peut voir également des centroblastes, centrocytes et immunoblastes. Les cellules plasmocytoïdes siègent préférentiellement en périphérie. Au centre, siège un nombre variable de cellules T réactionnelles, de petits lymphocytes CD20+ ou de structures folliculaires. Des inclusions nucléaires PAS positives ou intracytoplasmiques sont fréquentes.

Les cellules sont monotypiques pour une immunoglobuline et CD79a+, CD5–. Les plasmocytes sont CD20–.

Un réarrangement clonal de l'immunoglobuline peut être retrouvé. Le pronostic est excellent avec une survie à 5 ans estimée à 100 %. Seule la radiothérapie est recommandée.

Lymphomes cutanés B de pronostic intermédiaire

Lymphome B à grandes cellules des membres inférieurs

Ces lymphomes touchent plus particulièrement les personnes âgées et les femmes. Les lésions prédominent aux membres inférieurs, et forment des nodules rouges ou bleutés, des tumeurs.

Histologiquement, l'infiltrat non épidermotrope est formé majoritairement de grandes cellules B, avec une proportion variable de centroblastes, de centrocytes et d'immunoblastes.

Les cellules expriment une monotypie pour une immunoglobuline, et le CD19, CD20, CD22, CD79a ; contrairement aux lymphomes centrofolliculaires de la tête et du tronc, il y a une expression forte de la protéine bcl-2-.

Un réarrangement clonal des immunoglobulines peut être retrouvé. La survie estimée à 5 ans est d'environ 60 %.

En cas de lésion unique, la radiothérapie est recommandée, mais dans tous les autres cas, une polychimiothérapie est préférable.

Lymphomes B de classification incertaine

Lymphome B intravasculaire à grandes cellules

Autrefois désignés sous le terme d'angio-endothéliomatose, ces lymphomes se présentent sous forme de plaques violacées et indurées, des membres inférieurs ou du tronc.

Histologiquement, les vaisseaux dermiques et hypodermiques sont dilatés et remplis d'une prolifération de larges cellules néoplasiques. Ces cellules peuvent entraîner une occlusion vasculaire et s'étendre autour des parois vasculaires.

Les cellules sont positives pour le CD19, CD20, CD22, CD79a et on retrouve une immunoglobuline monoclonale.

Quelques cas de phénotype T ont été rapportés. Un réarrangement clonal des immunoglobulines peut être retrouvé. Le pronostic est sombre, l'atteinte cutanée s'accompagnant souvent d'une atteinte du système nerveux central. Le traitement par polychimiothérapie est indiqué.

Plasmocytome

Ce rare lymphome est caractérisé cliniquement par des nodules, parfois sous-cutanés, uniques ou multiples rouge violacé, de topographie ubiquitaire.

Histologiquement, l'infiltrat nodulaire ou diffus est composé presque exclusivement de plasmocytes matures, avec des cellules plasmocytaires multinucléées.

Phénotypiquement, les cellules expriment une monotypie pour une immunoglobuline, et sont CD38+, mais CD20–.

En l'absence d'atteinte extracutanée, le pronostic est excellent.

En conclusion, les études menées depuis 10 ans ont clairement montré la particularité des lymphomes cutanés, avec un pronostic meilleur que leurs homologues ganglionnaires. Cette nouvelle approche permet de mieux guider la prise en charge de ces lymphomes (Tableau 36-II).

HYPERPLASIES LYMPHOÏDES CUTANÉES (HLC) (PSEUDO-LYMPHOMES CUTANÉS)

Un des problèmes posé par les lymphomes est celui du diagnostic différentiel avec les « pseudo-lymphomes », terme abandonné pour celui d'hyperplasie lymphoïde cutanée. En effet, il s'agit là d'une maladie bénigne, simulant un lymphome, et d'évolution constamment favorable.

Cliniquement, les HLC peuvent se présenter exactement comme les lymphomes T ou B. Les éléments qui vont permettre de distinguer lymphomes et HLC sont la confrontation anatomo-clinique, l'immunophénotypage (perte d'expression de phénotype en cas de lymphome), le réarrangement génique (même si la monoclonalité n'est pas synonyme de malignité, la démonstration d'un clone devra rendre très prudent).

On distingue :

– les HLC à cellules B prédominantes (lymphocytomes cutanés bénins [piqûre d'insecte ?], l'hyperplasie angiolymphoïde et la maladie de Kimura, la maladie de Castelman) ;

– et les HLC à cellules T prédominantes (érythrodermies d'origine médicamenteuse, maladie de Jessner-Kanof, pseudo-lymphomes actiniques, nodules scabieux, etc.).

Tableau 36-II **Bilan d'extension initial des lymphomes cutanés T primitifs.**

1. Examen clinique cutané déterminant le lymphome T
T1 : macules ou plaques < 10 % SC T2 : macules ou plaques > 10 % SC T3 : 1 ou plusieurs tumeurs (> 1 cm) T4 : atteinte cutanée généralisée/érythrodermie
2. Recherche d'adénopathies périphériques palpables
N0 : aucune adénopathie N1 à N3 : adénopathie palpable avec atteinte histologique (grades 1 à 3) Biopsie si ganglion > 1,5 cm, irrégulier, fixe
3. Statut viscéral
MO : aucune atteinte viscérale M 1 : atteinte viscérale Scanner TAP pour ≥ T2-T3 BOM non recommandée dans MF, en option dans lymphome CD30+
4. Atteinte sanguine
Rechercher les cellules de Sézary (atteinte cutanée étendue/érythrodermie) et immuno-phénotypage des lymphocytes circulants
5. De façon systématique
NFS, plaquettes, ionogramme sanguin, LDH, fonction rénale, bilan hépatique

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES COURANTS EN DERMATOLOGIE

Chapitre 37

Cytodiagnostic et biopsie cutanés

M. Grossin

En dehors des examens de routine employés dans toutes les spécialités médicales (hémogramme, myélogramme, etc.) certaines techniques sont utilisées de façon préférentielle en dermatologie dans le sérum des patients : immunofluorescence indirecte et immunotransfert (Western Blot) qui permettent de mettre en évidence des anticorps sériques dirigés contre des structures cutanées pour quelques dermatoses.

Mais en pratique le cytodiagnostic et *surtout la biopsie cutanée* sont les plus utilisés de façon quotidienne dès que le diagnostic clinique a besoin d'être confirmé.

CYTODIAGNOSTIC CUTANÉ

INTÉRÊT

Il permet une étude morphologique des cellules épithéliales malpighiennes, cutanées ou muqueuses, obtenues par raclage d'une lésion vésiculo-bulleuse ou des berges d'une ulcération.

Les modifications de l'aspect des cellules intéressent le noyau et/ ou le cytoplasme, et sont déterminées par deux grandes circonstances étiologiques : d'une part, les dermatoses virales épidermotropes vésiculo-bulleuses (groupe herpès-varicelle-zona) et, d'autre part, les dermatoses bulleuses acantholytiques (groupe des pemphigus).

Il est exclu d'envisager un examen cytologique devant une suspicion clinique de lésion tumorale cutanée ou muqueuse (ulcération infiltrée suspecte de la lèvre chez un fumeur, par exemple) qui doit impérativement faire l'objet d'un prélèvement biopsique pour une étude histologique cutanée, biopsie indispensable pour un diagnostic de certitude d'une tumeur maligne et pour préciser son type histologique essentiel pour le choix thérapeutique.

TECHNIQUE DE PRÉLÈVEMENT

Matériel

• Un vaccinostyle de forme triangulaire à base large, une curette plate ou un abaisse-langue.

• 4 à 6 lames de verre.

Procédure

• Aucune application préalable sur la lésion à prélever, ni anesthésie locale.

• Choisir une lésion vésiculo-bulleuse récente ou une ulcération de moins de 48 heures, non infectée.

• En cas de lésion vésiculo-bulleuse, ôter le toit de la lésion avec le bord coupant du vaccinostyle.

• Gratter le fond et surtout les bords de la lésion avec le côté du vaccinostyle jusqu'à faire saigner légèrement.

• Étaler le matériel de grattage sur les lames de verre, en essayant d'obtenir 4 à 6 lames pour une lésion.

• Laisser sécher les lames à l'air.

• La lésion grattée ne nécessite aucun soin local particulier ultérieur.

Précautions particulières

• La réalisation du prélèvement est très bien supportée par les patients sauf sur les ulcérations muqueuses parfois douloureuses.

• Le grattage d'une lésion sèche et croûteuse est voué à l'échec par absence de cellule analysable sur les étalements.

• Le grattage d'une lésion infectée ramène un matériel inflammatoire et nécrotique qui ne permet pas une bonne étude cytologique.

• Le grattage d'une lésion ancienne, datant de plus de 48 heures, est rarement contributif en cas de dermatose virale aiguë (car les cellules modifiées par l'effet cytopathogène se nécrosent).

ACHEMINEMENT DANS LE SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

• Pas de précaution d'acheminement autre qu'un emballage cartonné ou une pochette protégeant les lames de verre pour éviter qu'elles ne soient cassées pendant le transport.

• Remplir une demande d'examen d'anatomie pathologique en indiquant :

– nom, prénom, date de naissance du malade ;
– service de consultation ou d'hospitalisation ;
– nom du médecin préleveur ;
– date du prélèvement ;
– siège du prélèvement en attribuant une numérotation différente à chaque lésion si plusieurs lésions ont été prélevées ;
– renseignements cliniques ;
– caractère urgent éventuel et numéro de téléphone ou bip pour transmettre le résultat.

• Délai moyen pour l'obtention du résultat : 24 à 48 heures.

• Procédure en urgence : 30 minutes de délai de coloration pour l'obtention d'un résultat par téléphone.

INDICATIONS ET RÉSULTATS

Dermatoses virales épidermotropes du groupe herpès-varicelle-zona

Le cytodiagnostic met en évidence l'effet cytopathogène du virus dans les cellules épithéliales malpighiennes cutanées ou muqueuses.

Il est positif dans des lésions récentes non remaniées datant de moins de 48 heures en cas d'herpès, de varicelle ou de zona.

Les faux négatifs sont le plus souvent dus au caractère trop tardif du prélèvement et aux remaniements nécrotiques et inflammatoires.

En cas d'infection virale chronique chez les sujets immunodéprimés, le cytodiagnostic est presque toujours positif, même sur des lésions anciennes, du fait de la persistance locale du virus sur un tel terrain.

La fiabilité du cytodiagnostic est grande, quand il est correctement effectué et les faux positifs sont rares.

En aucun cas il ne permet de distinguer le type de virus en cause, herpès 1, herpès 2, varicelle ou zona : l'effet cytopathogène est identique pour tous les virus de ce groupe.

Le typage précis du virus nécessite un prélèvement virologique dont une technique immunologique rapide distingue les sous-types 1 et 2, d'herpès

virus. Sur coupe histologique, les marqueurs immunohistochimiques permettent aussi une distinction entre herpèsvirus 1 et herpèsvirus 2.

Dermatoses bulleuses auto-immunes avec acantholyse (groupe des pemphigus)

Le cytodiagnostic met en évidence le phénomène d'acantholyse qui est bien caractéristique en cas de pemphigus vulgaire, mais plus difficile à reconnaître en cas de pemphigus superficiel.

Les difficultés d'interprétation cytologique sont plus grandes que pour les lésions virales, surtout pour les muqueuses où les remaniements inflammatoires modifient l'aspect des cellules.

Indications pratiques. Le cytodiagnostic à la recherche d'un pemphigus reste un *examen d'orientation diagnostique* :

– il doit être complété par une biopsie de bulle et une biopsie péribulleuse pour étude en immunofluorescence directe afin d'obtenir un diagnostic de certitude pour débuter le traitement.

– quand le pemphigus est connu, le cytodiagnostic permet de confirmer une récidive (surtout pour les muqueuses, plus difficiles à biopsier) et d'adapter le traitement.

Autres dermatoses vésiculo-bulleuses ou pustuleuses

Le cytodiagnostic négatif permet d'éliminer les étiologies précédentes (herpès-varicelle-zona et pemphigus) à condition d'avoir effectué un prélèvement correct sur des lésions récentes représentatives de la dermatose.

La présence de polynucléaires éosinophiles sur les étalements cytologiques peut orienter la discussion étiologique selon l'anamnèse : chez le nourrisson le diagnostic d'incontinentia pigmenti est envisagé, chez l'adulte une dermatose bulleuse auto-immune nécessitant une biopsie et une immunofluorescence directe pour la caractériser.

BIOPSIE CUTANÉE

TECHNIQUE DE PRÉLÈVEMENT

Choix du site biopsique

Dermatoses inflammatoires : choisir une lésion récente, non remaniée par des phénomènes nécrotiques ou une surinfection.

Pathologie tumorale : prélever en bordure, à cheval sur la peau normale et la zone tumorale, ou dans une zone non remaniée de la tumeur.

Procédure

Anesthésie locale :
– une injection de xylocaïne à 1 % (1 à 3 ml) ;
– dans les territoires où existe un risque de saignement, utiliser de la xylocaïne adrénalinée à 1 ou 2 % en respectant les contre-indications (jamais d'adrénaline si la biopsie est faite sur les extrémités, doigts, orteils, oreilles, nez, verge) ;
– attendre 5 minutes.
Biopsie au bistouri : elle nécessite une suture.
Biopsie au punch : le diamètre du punch varie de 2 à 9 mm. À partir de 4 mm, il faut un point de suture.

Précautions particulières

• La biopsie d'une lésion profonde hypodermique ou d'un nodule sous-cutané est réalisée de préférence au bistouri.
• La biopsie profonde avec un punch est possible à condition de couper avec des ciseaux longs la base du fragment avant de l'extirper.
• Le choix du liquide d'immersion du fragment biopsique doit être impérativement décidé au moment du prélèvement selon l'étude à laquelle est destinée la biopsie : une fixation inadaptée rend le prélèvement irrécupérable pour certaines techniques et imposera de le refaire.

CONDITIONS D'ACHEMINEMENT ET CHOIX DU FIXATEUR

Un fixateur est un milieu qui préserve les structures tissulaires pour l'étude morphologique ultérieure. Selon les structures étudiées, le conditionnement de la biopsie et le choix du fixateur seront différents.

Liquide de Bouin (aqueux)

Indications

• Étude histologique standard.
• Fragment biopsique de moins de 1 cm d'épaisseur.

Avantages

• Action rapide (une fixation de quelques heures est suffisante).
• Permet de techniquer rapidement la biopsie (à utiliser) en cas de résultat urgent.

• Identification aisée du liquide de couleur jaune.

• Permet des techniques complémentaires usuelles : histochimie, certains marqueurs immunohistochimiques (marqueurs tumoraux *sauf* les sous-populations lymphocytaires).

Inconvénients

• Durcissement des tissus : ne pas dépasser 24 heures de fixation.

• Empêche des techniques complémentaires : certains marqueurs immunohistochimiques de sites antigéniques extracellulaires altérés par le fixateur (collagène IV, marqueurs de surface des lymphocytes), toutes les techniques d'hybridation in situ, biologie moléculaire et typage viral.

Formol (tamponné à 10 %)

Indications

• Étude histologique standard : fixateur universel, à utiliser en priorité.

• Fragment biopsique dont l'épaisseur dépasse 1 cm.

Avantages

• Permet une conservation prolongée des tissus.

• À utiliser quand les délais d'acheminement dépassent 24 heures ou lorsque la biopsie est susceptible de nécessiter des études complémentaires ultérieures non déterminées au moment du prélèvement.

• Permet de nombreuses techniques complémentaires : histochimie, immunohistochimie (marqueurs tumoraux sauf les sous-populations lymphocytaires) et hybridation in situ.

Inconvénients

• Temps de fixation plus long (12 à 24 heures).

• Liquide incolore qui risque d'être confondu avec d'autres solutés (eau, sérum physiologique, etc.).

Glutaraldéhyde

Indications : étude en microscopie électronique

• Les applications diagnostiques sont très limitées en pratique.

• La durée de la technique est longue et le délai de réponse dépasse un mois.

Procédure

• L'immersion doit impérativement être faite sur le lieu du prélèvement sans aucun délai, et les fragments biopsiques ne doivent pas dépasser 1 mm de côté.

• En pratique il faut se procurer au préalable le fixateur auprès du service d'anatomie pathologique ou d'histologie et l'y acheminer dans un délai inférieur à une heure.

Congélation

Indications

• Recherche de dépôts d'immunoglobulines et/ou de complément extracellulaires (sur les membranes basales).
• Étude des sous-populations lymphocytaires (phénotypes).

Procédure

Étude en immunofluorescence directe. Le fragment biopsique prélevé au bistouri ou au punch est mis dans un petit tube sec en plastique dur pourvu d'un bouchon vissé (cryotube résistant aux basses températures).

Le fragment est directement placé dans le tube.

Le tube est identifié à l'aide d'une étiquette ficelée indiquant le nom du malade (étiquette collée à une extrémité d'un fil de 30 cm dont l'autre extrémité est nouée autour du bouchon) ou à l'aide d'un marqueur indélébile pour inscrire l'identité directement sur le tube.

Le tube est ensuite immergé dans l'azote liquide contenu soit dans un conteneur, soit dans une bouteille thermos et dans ce cas le couvercle ne doit surtout pas être vissé (danger : risque d'explosion).

Le conteneur d'azote ou la bouteille thermos contenant le ou les tubes de prélèvement doit être acheminé dans le service d'anatomie pathologique avant que l'azote liquide ne soit totalement évaporé.

Lorsque l'on dispose d'une bouteille thermos, un délai d'une nuit risque de provoquer la perte du prélèvement par réchauffement si l'azote est évaporé.

Cas particuliers pour différer la congélation

Utilisation du liquide de transport ou liquide de Michel

• *Indications :* uniquement pour l'étude en immunofluorescence directe à la recherche de dépôts d'immunoglobulines et de complément.

• *Procédure :* se procurer les flacons auprès du service d'anatomie pathologique et les conserver au réfrigérateur à + 4 °C s'ils ne sont pas utilisés immédiatement (délai de conservation : 6 mois maximum).

Immerger le fragment biopsique dans le flacon contenant le liquide de transport. L'acheminement peut être différé et fait à température ambiante dans un délai maximal de 24 à 48 heures permettant l'expédition par courrier.

• *Intérêt :* permet de conserver dans de bonnes conditions une biopsie cutanée quand on ne dispose pas d'azote liquide.

Acheminement dans du sérum physiologique ou en déposant le fragment sur une compresse : à éviter car l'acheminement du prélèvement dans un tube sec fermé par un bouchon, dans un délai court (moins d'une heure), est préférable quand le laboratoire destinataire est à proximité immédiate du lieu de prélèvement.

Autres méthodes

Certaines techniques très spécialisées nécessitent des conditions particulières de prélèvement : immunomicroscopie électronique pour les biopsies cutanées, études enzymatiques pour certaines biopsies musculaires, recherches virales, etc. Dans tous les cas, il faut téléphoner au préalable dans le laboratoire où doit être acheminée la biopsie afin d'obtenir les indications précises sur les méthodes de prélèvement et de transport.

APPLICATIONS DIAGNOSTIQUES

Étude histologique standard

• Fixation : liquide de Bouin, formol.

• Colorations : hématéine-éosine, hématéine-phloxine-safran.

• Applications : diagnostic microscopique des lésions inflammatoires et tumorales dans la grande majorité des cas.

• Précautions particulières : l'étude histologique standard peut être complétée par d'autres techniques complémentaires (histochimiques et immunohistochimiques) selon le diagnostic envisagé, d'où l'importance d'indiquer les renseignements cliniques sur la feuille de demande.

La congélation seule est inappropriée car elle ne permet pas une bonne analyse morphologique.

Études histochimiques

Principes

Ce sont des colorations complémentaires simples qui permettent de mettre en évidence des structures non ou mal visualisées par la coloration standard sur des biopsies fixées dans le liquide de Bouin ou le formol.

Elles ne sont jamais effectuées systématiquement et sont décidées par l'anatomopathologiste selon le diagnostic recherché et en fonction des renseignements cliniques communiqués.

Applications

• *Recherche de germes :*

– PAS : micro-organismes (champignons, bactéries) ;

– Ziehl : mycobactéries ;

– Gram : bactéries ;
– Giemsa : bactéries, corps de Leishman (leishmanioses cutanées).
• *Recherche de dépôts :*
– amylose : rouge Congo, violet de Paris, thioflavine ;
– fer : Perls ;
– calcifications : Von Kossa (fixation dans le formol) ;
– mucines : bleu alcian, bleu de toluidine, PAS.
• *Étude de structures histologiques particulières :*
– membranes basales : PAS, Gordon ;
– fibres élastiques : orcéine ;
– fibrose : trichrome de Masson.

Études immunohistochimiques

Immunofluorescence directe (IFD)

• *Procédure :* congélation.
• *Applications :*

– diagnostic des dermatoses bulleuses : groupe des pemphigoïdes, groupe des pemphigus, dermatite herpétiforme, dermatose à IgA, épidermolyse bulleuse acquise, porphyrie cutanée tardive et pseudo-porphyrie, lupus bulleux, lichen pemphigoïde, etc. ;

– diagnostic de la maladie lupique : lupus discoïde (lupus érythémateux chronique cutané pur), lupus systémique ;

– diagnostic des vascularites : la seule indication valable est la recherche d'un purpura rhumatoïde (dépôt d'IgA dans les parois vasculaires dermiques). Pour toutes les autres vascularites l'IFD n'a pas d'intérêt pour le diagnostic étiologique ;

– diagnostic des dermatoses lichénoïdes : lichen plan, dermatomyosite.

NB : la technique d'IFD sur peau clivée (*salt split skin*) permet dans quelques cas une plus grande précision du diagnostic avec la même procédure de prélèvement que pour l'IFD en cas de dermatose bulleuse difficile à classer.

Immunohistochimie

• *Indications :*

– fixateur classique (Bouin, formol) : permet l'étude de différents marqueurs choisis par l'anatomopathologiste en fonction du problème diagnostique (identification d'une tumeur indifférenciée, d'un mélanome, d'une histiocytose langerhansienne, etc.) ;

– congélation : permet l'étude de sous-populations lymphocytaires non détectables sur tissu fixé pour des lymphomes difficiles à classer et pour les techniques de biologie moléculaire (recherche de clones)

NB : presque tous les anticorps sont actuellement utilisables quel que soit le fixateur, sauf certains marqueurs viraux comme l'HHV8 pour le diagnostic de Kaposi qui nécessite une fixation au formol. Il suffit de contacter le service d'anatomie pathologique pour obtenir des précisions selon les recherches envisagées.

Étude par hybridation in situ

• *Indications :* technique qui permet de rechercher certains types de virus (HPV, EBV, etc.) selon les sondes disponibles dans le laboratoire, qui s'hybrident aux acides nucléiques viraux par complémentarité utilisant plusieurs méthodes de révélation (fluorescence FISH, chromogènes CISH ou SISH).

• *Procédure :* la fixation de la biopsie dans du formol est indispensable.

Étude cytogénétique par technique de biologie moléculaire

• *Indications :* recherche de séquences de gènes dans les acides nucléiques d'une population cellulaire.

• *Procédure :* congélation du fragment qui fera l'objet d'un broyat tissulaire pour extraction des acides nucléiques analysés par des techniques de PCR ou séquençage

NB : la congélation du fragment biopsique doit être immédiate pour préserver l'intégrité des acides nucléiques, surtout les ARN très labiles.

Étude ultrastructurale

• *La microscopie électronique* à transmission permet l'étude des différents constituants cutanés (procédure : voir choix du fixateur (glutaraldéhyde).

En routine, son emploi est rare et limité au diagnostic de certaines affections caractérisées par un marqueur ultrastructural que des techniques plus simples ne permettent pas de détecter (par exemple, certaines neuropathies, maladies de surcharge).

• *L'immunomicroscopie électronique* est utilisée pour identifier des dermatoses bulleuses de classement difficile ou impossible par les techniques usuelles (procédure : contacter au préalable le laboratoire concerné).

• *La microscopie électronique à balayage* peut être utilisée pour l'étude des tiges pilaires

Techniques complémentaires non invasives

• La microscopie confocale permet l'étude in vivo des couches les plus superficielles du tégument (épiderme et derme superficiels). Elle

est pratiquée dans quelques centres spécialisés à contacter préalablement pour les modalités de prise en charge et les applications

- La capillaroscopie : *voir* Chapitre 11.
- La dermatoscopie : *voir* Chapitre 36.

Chapitre 38

Les tests allergologiques en dermatologie

Y. Marck

En dehors de l'eczéma de contact qui représente la demande principale d'investigation allergologique en dermatologie, les indications des tests et leur méthodologie se sont développées au cours de ces dernières années, notamment dans les explorations de la dermatite atopique et de certaines toxidermies.

TESTS À LECTURE RETARDÉE

Ils explorent les dermatoses faisant intervenir un mécanisme immunoallergique de type IV.

TESTS ÉPICUTANÉS SIMPLES (PATCH-TESTS)

Le test épicutané consiste à appliquer un allergène sous occlusion sur la peau dans le but de reproduire un eczéma « en miniature » pour prouver une sensibilisation de contact vis-à-vis de l'allergène. Il est principalement utilisé pour le diagnostic étiologique d'un eczéma de contact mais trouve aussi son indication dans certaines toxidermies, les éruptions lichénoïdes et les dermites de contact purpuriques, pigmentées ou lymphomatoïdes.

Réalisation des tests

Les tests sont effectués sur les régions paravertébrales dorsales hautes. En cas de nécessité, on peut utiliser d'autres surfaces (face interne de la cuisse, face d'extension du bras, face de flexion de l'avant bras). La peau doit être intacte (absence de dermatose et en particulier d'eczéma, pas de préparation préalable en dehors d'un éventuel rasage qui sera au mieux réalisé 24 à 48 h avant).

Il existe différents matériels de tests qui ont en commun les propriétés suivantes : inertie sur le plan allergénique, absence d'irritation et bonne adhérence. À côté des tests isolés longtemps utilisés, on dispose maintenant de matériel permettant de tester de nombreux allergènes sur une surface restreinte. C'est le cas de la Finn Chamber épitest, très utilisée, se composant de cupules métalliques reposant sur un support adhésif et disposées en 2 rangées de 5 chambres. L'allergène est déposé tel quel dans la cupule ou, s'il s'agit d'un liquide, après imprégnation sur un disque de papier.

Chaque allergène est testé à une concentration précise dans un véhicule approprié (vaseline jaune le plus souvent). L'enquêteur dispose de batteries réalisées par des firmes spécialisées (batterie standard européenne, antiseptiques-conservateurs, parfums-arômes, cosmétiques, résines-colles, coiffure...). La batterie standard européenne (Tableau 38-I) correspond aux allergènes « vedettes » les plus souvent incriminés. Elle comporte actuellement 28 allergènes et évolue en fonction de l'actualité sur le rôle de nouveaux allergènes ou, à l'inverse, leur caractère obsolète. Les allergènes des batteries sont conservés dans des seringues au réfrigérateur à 4 °C. Quand il s'agit d'un allergène rare, non disponible en batterie, ou d'un produit apporté par le patient, il faut préparer le test « à la demande » de façon extemporanée. À titre comparatif, il est conseillé de pratiquer ce test chez des sujets témoins.

Dans le cas d'objets (chaussure par exemple), on peut faire des prélèvements (au bistouri ou au punch) afin de tester les constituants.

Les True-tests comportent des produits prêts à appliquer. La pratique du test, qui ne nécessite aucune préparation, est ainsi simplifiée et les facteurs humains, source de biais méthodologiques, sont limités. La liste de ces tests, actuellement non remboursés, est malheureusement limitée car soumise aux autorisations de mise sur le marché.

Les tests sont enlevés à la 48e heure et une première lecture est faite 30 minutes après, ce délai permettant d'éviter l'irritation immédiate liée à la pression ou à l'arrachement du matériel. Un repérage précis des sites des allergènes est effectué. Une seconde lecture est effectuée à la 72e ou 96e heure. Une dernière lecture est idéalement réalisée le 7e jour car certaines positivités n'apparaissent que tardivement (dermocorticoïdes, néomycine). Trois réponses peuvent être observées à chaque lecture : négative,

allergique ou irritative. Une réponse irritative peut avoir différents aspects qualifiés d'effets : érythémateux, savon, shampooing, bulleux, pustuleux, nécrotique ou purpurique. Une réponse allergique correspond à un eczéma a minima dont l'intensité est précisée par une codification établie par l'*International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG) (Tableau 38-II). L'interprétation du résultat n'a d'intérêt que si l'on apprécie sa pertinence pour le patient (lien entre le test positif et la dermatose observée).

Tableau 38-I **Batterie standard européenne en 2008.**

Bichromate de potassium
Paraphénylénediamine
Thiuram mix
Sulfate de néomycine
Chlorure de cobalt
Benzocaïne
Sulfate de nickel
Clioquinol
Colophane
Paraben mix
N-isopropyl-N'-phényl paraphénylène diamine
Lanoline
Mercapto mix
Résine époxy
Baume du Pérou
Résine formaldéhyde paratertiaire butylphénol
Mercaptobenzothiazole
Formaldéhyde
Fragrance mix I
Sesquiterpene lactone mix
Quaternium 15
Primine
Méthylchloroisothiazolinone-méthylisothiazolinone Budésonide
Pivalate de tixocortol
Méthyldibromoglutaronitrile
Fragrance mix II
Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldéhyde

Tableau 38-II **Lecture des tests epicutanés.**

NT	Non testé
-	Réponse négative
+ ?	Réaction douteuse
+	Réaction faiblement positive (érythème et infiltration très discrète)
++	Réaction fortement positive (érythème, infiltration, papule, vésicule)
+++	Réaction violemment positive (vésicules coalescentes, bulles)
IR	Réaction d'irritation

Contre-indications des tests

Elles sont rares. La grossesse doit classiquement faire reporter les tests après l'accouchement. La prise d'immunosuppresseurs pouvant influencer la lecture doit aussi être évitée (équivalent de 20 mg de prednisolone/jour pour les corticostéroïdes) ainsi qu'une corticothérapie locale de moins de 48 heures sur les territoires cutanés testés. La prise d'antihistaminiques est sans conséquence. Le jeune âge ne s'oppose en aucune façon à la réalisation de tests épicutanés.

Difficultés d'interprétation

Un résultat faussement positif est le plus souvent lié à des phénomènes d'irritation (concentration trop élevée en allergène irritant, véhicule inadapté ou allergisant, dégradation de l'allergène lors du stockage, lecture trop précoce après enlèvement des tests, investigation sur peau non guérie).Le syndrome de la peau irritable (« *angry back* ») est une situation particulière où un test très positif s'accompagne d'une positivité diffuse des autres tests qui seront négatifs lorsque testés séparément.

Un résultat faussement négatif s'observe en cas de trop faible concentration en allergène, de véhicule inadapté, de lecture trop précoce, d'erreur d'indication de test (en cas de photo-allergie par exemple), ou de prise de médicament immunosuppresseur.

L'allergie croisée correspond à des tests positifs avec deux molécules chimiquement et allergologiquement proches. Les analogies sont telles que les cellules immunocompétentes ne distinguent pas les deux molécules. Parmi les groupes les plus classiques, on peut citer les molécules ayant une amine en position para (paraphénylène diamine, sulfamides, procaïne...), les colorants azoïques dérivés de l'aminoazobenzène et les

antibiotiques du groupe des aminosides. L'allergie croisée doit être distinguée de la polysensibilisation (allergie à plusieurs molécules n'ayant aucune analogie chimique) et de la fausse allergie croisée (allergie à deux produits renfermant la même molécule).

Le phénomène de « *compound allergy* » définit un test épicutané positif pour un produit fini alors que les tests sont négatifs pour les composants du produit analysés individuellement. Ce fait, bien connu pour les cosmétiques et certains topiques médicamenteux (antiherpétiques par exemple), n'a pas encore reçu d'explication précise. L'allergène, différent de chacun des constituants du topique, pourrait se former lors de la préparation ou de la pénétration cutanée du produit fini.

Effets secondaires

Une aggravation de l'eczéma ayant motivé les tests peut être observée. Il peut s'agir de réactions « focales » ou, plus rarement, généralisées. L'induction d'une sensibilisation active (« *flare up* ») est rare. Elle se caractérise par une réponse positive tardive entre le 7e et le 21e jour signifiant que le patient s'est sensibilisé sur le site du test. En cas de nouveau test, la positivité apparaîtra en 48 à 72 heures. D'autres complications locales peuvent survenir sur le site des tests : hyper- ou hypopigmentation, cicatrices chéloïdes, phénomène de Koebner.

AUTRES TESTS DE CONTACT

Ces tests viennent compléter les tests épicutanés dans des circonstances particulières.

Le test ouvert est utile lorsqu'on suspecte une réaction urticarienne de contact ou en cas d'allergène à potentiel irritant. L'allergène est appliqué sur la peau (avant bras ou bras) sans occlusion. Le test semi-ouvert est une variante du précédent, employée quand le produit testé est de composition indéterminée. Le test est recouvert de sparadrap quelques minutes après réalisation du test ouvert.

Le test ouvert répété ou itératif (« ROAT test ») : L'allergène est appliqué en ouvert deux fois par jour sur la face antérieure de l'avant bras pendant une semaine (arrêté plus tôt en cas de positivité).

Le test d'usage consiste à appliquer l'allergène dans le cadre de son emploi habituel sur le territoire préalablement touché par l'eczéma.

Les photopatch-tests sont réalisés en cas de suspicion de photosensibilisation de contact allergique. Trois séries de tests sont appliquées sur le dos. La première est interprétée comme des tests épicutanés

simples. Les deux autres séries sont irradiées en UVA ou en UVB (+UVA + lumière blanche) après ablation des allergènes à la 24e heure. Le phototest est positif si la réponse est allergique en zone irradiée et négative (ou moins positive) en test simple.



TESTS À LECTURE IMMÉDIATE

Ils explorent les dermatoses faisant intervenir un mécanisme immunoallergique de type I.

PRICK-TESTS

Ce sont les principaux tests à lecture immédiate. Ils trouvent leurs indications dans de nombreuses situations : exploration d'une atopie respiratoire (pneumallergènes), urticaire de contact (dermite de contact aux protéines, latex), allergie alimentaire et allergie médicamenteuse. Ces tests consistent à effectuer une effraction épidermique avec une pointe plastique ou métallique à travers une goutte d'extrait allergénique déposée sur la peau. La lecture s'effectue 20 minutes plus tard en mesurant la taille de la papule en millimètres. La réponse est systématiquement comparée aux tests témoins positifs (histamine ou codéine) et négatif (sérum physiologique).

Comme pour les autres tests allergologiques, la pertinence du résultat est toujours évaluée avec la situation clinique.

Les allergènes sont généralement des extraits commerciaux standardisés conservés au réfrigérateur. Pour les allergènes non commercialisés (aliments en particulier), le prick test est réalisé directement à travers le produit natif ou selon la technique du « *prick by prick* » consistant à piquer le produit à tester avant de piquer la peau.

Certains traitements peuvent influencer la réponse aux tests et doivent être arrêtés (une semaine pour les antihistaminiques et une à trois semaines pour la corticothérapie et les immunosuppresseurs). Les psychotropes, les bêtamimétiques et les dermocorticoïdes peuvent aussi diminuer la réactivité du test.

Ces tests comme les patch-tests sont d'une totale innocuité et peuvent être réalisés chez le nourrisson (où le dos est la surface la plus souvent utilisée par commodité).

Difficultés d'interprétation

Une fausse positivité peut s'observer en cas de dermographisme révélé par une réponse positive du témoin négatif. Une fausse négativité peut être liée à différents facteurs : traitement en cours, aréactivité mastocytaire lorsque le test est réalisé trop tôt après une forte histaminolibération ou chez le sujet âgé, non respect du délai de lecture, erreur d'antigène (mauvaise orientation, flacon périmé ou non secoué). Dans certains cas, on sera orienté par la négativité du témoin positif.

Dans les situations d'interprétation difficile, on peut s'aider des dosages des IgE spécifiques (RAST multiantigènes mélangés ou séparés ou RAST isolé pour un antigène spécifique) qui ne peuvent être demandés qu'après prick tests sauf patient intestable (aréactivité, dermographisme, dermatose en poussée).

AUTRES TESTS À LECTURE IMMÉDIATE

Plus rarement utilisés, leurs indications reposent surtout dans l'exploration d'une urticaire de contact ou d'une dermite de contact aux protéines.

Test ouvert

L'allergène incriminé est déposé sur la peau intacte de l'avant bras et la lecture est faite à 20 minutes et si possible à 6 heures. En cas de négativité, on peut refaire le même test sur peau lésée (dermite de contact aux protéines).

Test d'usage

Le patient effectue le geste suspect et une lecture immédiate est effectuée (urticaire de contact au latex).

Scratch test

Il est de moins en moins utilisé car non standardisé et sa lecture est d'interprétation difficile. Une effraction cutanée de plusieurs millimètres est d'abord effectuée sur l'avant bras à l'aide d'une aiguille en évitant tout saignement. L'allergène est ensuite déposé dans un second temps. La lecture est effectuée à 20 minutes, elle est toujours comparée aux tests témoins comme pour les prick-tests.

Tests intradermiques

Ils sont d'indication plus rare car potentiellement dangereux (risque d'accident anaphylactique).

Ils réalisent l'injection immédiate d'une quantité de la molécule explorée au contact du derme. Cette quantité est modulable en variant la concentration en allergène du liquide injecté.

Ce test, effectué le plus souvent sur le bras mais parfois sur le dos, permet d'explorer les différents mécanismes d'hypersensibilité immédiats, semi-retardés et retardés.

Les lectures sont multiples à 30 minutes, 6 h, 24 h et de façon retardée de 72 h à une semaine selon les auteurs.

Ils sont particulièrement adaptés pour explorer l'allergie médicamenteuse.

THÉRAPEUTIQUE DERMATOLOGIQUE

Chapitre 39

Principes thérapeutiques

S. Belaïch et B. Crickx

THÉRAPEUTIQUE LOCALE

La prescription dermatologique locale a été transformée pour deux raisons :

– l'apparition de médications générales actives (corticoïdes, antibiotiques, rétinoïdes, antimitotiques…) en a réduit l'utilisation ;

– les topiques eux-mêmes ont été transformés par l'apparition en particulier d'antiseptiques modernes, des dermocorticoïdes… ce qui a permis de ne plus utiliser de topiques salissants (colorants, goudron…) ou peu actifs.

Il est important de connaître les véhicules et les excipients employés en thérapeutique locale, c'est-à-dire les différentes formes galéniques de topiques.

Les lotions sont des solutions dans lesquelles le corps actif est dissous dans un solvant (eau ou alcool).

Les hydrogels sont des solutions aqueuses modifiées par addition d'agents viscosifiants dont la consistance va du liquide visqueux jusqu'au gel ferme.

Les excipients pulvérulents sont constitués de poudres ou de mélanges de poudre d'origine minérale ou végétale.

Les crèmes sont formées d'un mélange en proportion variable de corps gras et d'eau. Si la phase continue est aqueuse il s'agit d'une émulsion huile dans l'eau. Si celle-ci est anhydre, c'est une émulsion eau dans l'huile (crème grasse, type Cold Cream®).

Les pommades sont des mélanges de corps gras (lanoline, vaseline, glycérine…) dans lesquels sont incorporés les produits actifs.

Les pâtes sont des associations de corps gras avec ou sans eau et de poudres.

Indications des différentes formes galéniques

• Les solutions, les poudres, les pâtes seront indiquées dans le traitement des lésions suintantes.
• Les gels seront particulièrement utiles dans les régions pileuses ou les plis.
• Les crèmes (huile dans l'eau) seront employées dans le traitement des lésions inflammatoires.
• Les crèmes (eau dans l'huile) et les pommades seront réservées aux lésions sèches, squameuses, hyperkératosiques.

Une thérapeutique locale n'est active que bien prescrite et expliquée au patient. Chaque ordonnance doit indiquer :
– le nom du principe actif, suivi de la forme galénique ;
– le siège d'application ;
– le rythme d'applications quotidiennes (≤ 1 à 2 fois/jour) ;
– la durée de traitement ;
– le nombre de tubes (conditionnements habituels de 10/15 g ou 30 g), sachant que pour traiter un corps entier, 20 g sont nécessaires.

THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALE

Les grandes thérapeutiques générales utilisées en médecine interne ont modifié également le pronostic de certaines dermatoses sévères ou graves : corticoïdes, antibiotiques, antimitotiques, antiviraux, antipaludéens de synthèse. Certaines médications sont plus spécifiques de la dermatologie, les rétinoïdes en particulier qui ont permis de transformer la vie de sujets atteints d'acné sévère ou de troubles congénitaux de la kératinisation. Les immunodépresseurs et les biothérapies font partie de l'arsenal thérapeutique des dermatoses inflammatoires et auto-immunes.

Chapitre 40

Grandes classes de médicaments

ANTISEPTIQUES

B. Crickx

Les antiseptiques sont des agents anti-infectieux d'usage externe, cutané et muqueux. L'antisepsie est différente de la désinfection qui vise à éliminer ou tuer des micro-organismes au niveau de milieux inertes. Cette action antiseptique n'est que momentanée permettant d'éliminer ou de tuer les micro-organismes et/ou virus présents au moment de l'opération.

PROPRIÉTÉS DES ANTISEPTIQUES (AS)

Les AS ont un spectre d'activité antimicrobienne large, mais variable d'une famille à l'autre et qui peut englober les bactéries Gram + ou –, mais aussi les levures et champignons. Pour mériter la dénomination officielle d'AS (normes AFNOR), la préparation doit répondre à certaines exigences : aptitude à résister aux contaminations auxquelles elle peut être soumise ; activité bactéricide et lévuricide in vitro ou en peau saine, démontrée sur 5 espèces de référence (*Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecum, Candida albicans*).

Le spectre d'activité est non sélectif incluant la flore permanente ou résidente de la peau non éliminée par les techniques de lavage habituel de la peau.

Les AS ont des propriétés distinctes de l'activité proprement microbienne dans quelques cas : action asséchante du nitrate d'argent à 1 %, ainsi que des colorants à base d'éosine 2 % ; l'utilisation d'un

produit moussant ou pas diminue de façon mécanique le nombre de germes à la surface de la peau, indépendamment de son action antiseptique ; certaines pommades antiseptiques à base de sulfate de cuivre, oxyde de zinc, peuvent faciliter la chute des croûtes.

Les AS posent peu de problème de résistance, mais plutôt celui de résorption, surtout si la peau est lésée avec les risques d'irritation cutanée (dessèchement), d'allergie, de photo-allergie ou de phototoxicité. Ils sont contre-indiqués chez le prématuré.

OBJECTIFS

L'antisepsie a deux objectifs : prévenir et traiter les processus infectieux cutanéo-muqueux. La prévention comprend les infections manuportées par le personnel soignant ou par le malade ; elle intéresse aussi l'antisepsie de la peau et des muqueuses au cours des gestes médicaux ou chirurgicaux. Les indications des antiseptiques actuellement reconnues par les commissions d'autorisation de mise sur le marché sont : les plaies aiguës ou brûlures superficielles peu étendues, le traitement d'appoint des affections de la peau et des muqueuses, primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter, l'antisepsie des grands brûlés et des dermatoses bulleuses. Les antiseptiques ne sont pas recommandés dans la prise en charge des plaies chroniques (sélection des germes, sensibilisation, retard de cicatrisation). Il est indispensable de connaître les limites du traitement local et de savoir que les antiseptiques locaux ne sont pas les seules armes anti-infectieuses : il peut être nécessaire de recourir à une antibiothérapie générale ou à un geste chirurgical.

PRINCIPAUX ANTISEPTIQUES

Le choix de l'AS se fait en fonction de la connaissance des grandes classes d'AS, de leur mode d'action, de leur tolérance et enfin de l'indication.

Il existe une douzaine de familles, mais deux ou plusieurs AS sont souvent associés au sein d'une même présentation.

Alcool éthylique ou éthanol

La concentration la plus efficace est 60 ° ou 70 °. Bon marché, il est bactéricide, virucide et fongicide mais il est :

– desséchant et irritant pour les muqueuses ou dans les plis ;

– contre-indiqué, en raison de son absorption cutanée, sur les peaux lésées ou sur de grandes surfaces chez l'enfant.

Oxydants

Ils agissent sur les protéines et les systèmes enzymatiques des micro-organismes.

Halogénés

• Chloré : solution de Dakin (hypochlorite de sodium en solution aqueuse à 0,5 % de chlore).

• Iodé : également fongicides ou virucides (alcool iodé [solution alcoolique à 1 %] : iode métalloïdique 1 g ; alcool 70° [100 ml] ; poly-vinyl-pyralidone iodé [Bétadine®] qui existe sous plusieurs formes galéniques [solution dermique, gynécologique, tulle gras, etc.]).

Ces AS, colorés, sont intéressants, mais sont à éviter en cas d'allergie à l'iode et de pathologie thyroïdienne.

Autres oxydants

• Eau oxygénée (10 vol) : utile en lavage.

• Permanganate de potassium (KMnO4) en solution aqueuse à 1/10 000 en lotion ou en bain (1 g/10 l d'eau tiède). Du fait de ses difficultés d'utilisation, le permanganate de potassium est quasi abandonné.

Colorants

Ils sont de moins en moins utilisés en raison de leur antisepsie modeste, de leur couleur affichante, de leur risque de contamination (excepté pour les flacons unidosés).

En raison de leur effet asséchant intéressant, ils restent prescrits en solution aqueuse sur le siège des nourrissons sous forme de solution d'éosine à 2 % (rouge)

Dérivés métalliques

• Sulfate de cuivre et de zinc : sont des AS faibles sous formes galéniques diverses (crème, pommade, eau, Dalibour®).

• Le nitrate d'argent (AgNO3) en solution aqueuse de 0,5 à 1 % est un AS faible, mais un bon asséchant sur les lésions érosives post-bulleuses. Il est contre-indiqué sur de grandes surfaces et chez l'enfant. Responsable de coloration brune indélébile sur l'environnement, il n'est utilisé qu'en milieu hospitalier.

• Les organomercuriels ont été supprimés du commerce en 1998. Il persiste dans le commerce le Mercryl Laurylé®, mais dont la formulation ne contient pas de mercure.

AS cationiques ou ammoniums quaternaires (Cétavlon® crème, Sterlane® solution, Biocidan® collyre, chlorure de benzalkonium solution)

Détergents inactivés par les matières organiques, ils sont allergisants et à proscrire sur une peau lésée.

AS acides et anioniques (Dermacide®, etc.)

Ils sont caustiques et doivent donc être dilués et rincés. Actifs sur le *Pseudomonas aeruginosa*, ils favorisent en revanche le *Candida albicans*. Ce sont des AS faibles, surtout détergents, à rincer soigneusement et incompatibles avec les AS cationiques ou la chlorhexidine.

AS carbanilides (Nobacter®, Septivon®, Solubacter®, Cutisan®)

Le triclocarban est un bon AS, incolore, qui respecte le pH cutané, mais peut être allergisant, photo-sensibilisant. Les solutions moussantes sont à diluer et à rincer après emploi.

Hexamidine. L'hexamidine est également incolore, bon antibactérien mais peut être source de quelques allergies : Hexomédine® (solution alcoolique), Cytéal®.

Chlorhexidine. La chlorhexidine est un bon antibactérien, incolore mais incompatible avec les autres AS.

Il existe de nombreux produits disponibles (Hibitane® à 5 %, Plurexid®, Septéal®, Hibiscrub®) dont la concentration et la formulation aqueuse ou alcoolique devront être choisies. Il faut respecter les dilutions préconisées et rincer après application les solutions moussantes.

La chlorhexidine est associée au chlorure de benzalkonium dans la solution Biseptine® très utilisée.

RÈGLES DE PRESCRIPTION

• Diminuer au maximum les phénomènes d'interférence en enlevant les débris nécrotiques, les croûtes (lavage produit moussant) avant d'appliquer un antiseptique.

• Se limiter à quelques produits et éviter toute association simultanée ou consécutive d'antiseptique ou même de savon qui expose au risque d'incompatibilité ou de toxicité. Il faut savoir que les Français ont de mauvaises habitudes car leur armoire à pharmacie contient en moyenne 4,9 antiseptiques par foyer et 50 % des Français utilisent simultanément deux antiseptiques. Seule l'association de plusieurs composés dans un produit commercialisé peut être préconisée.

• Utiliser un composé antiseptique en fonction de l'indication en veillant au respect des contre-indications. Connaître son mode d'emploi (quantité appliquée, dilution éventuelle, rinçage) et ses différentes présentations galéniques.

• Choisir une forme galénique adaptée à l'indication et au patient (peau normale ou lésée, âge, grossesse, topographie…).

• Détecter une intolérance locale qui impose le changement, voire l'arrêt du traitement.

• Limiter l'application de l'antiseptique à une période limitée correspondant à l'indication : les antiseptiques ne sont pas des produits de toilette !

• Respecter les règles de stockage et de délai de conservation. Une solution aqueuse ouverte depuis deux mois doit être jetée. Préférer les conditionnements unidoses.

INDICATIONS (ET QUELQUES EXEMPLES)

Ils ont un intérêt prophylactique.

Avant intervention chirurgicale, quand la peau de l'opéré est saine.

• Nettoyage : bain ou douche avec savon AS (chlorhexidine, triclocarban).

• Rinçage soigneux.

• En cas de lésion du cuir chevelu, shampooing la veille.

• Antisepsie fonction du type d'intervention :

– bétadine solution dermique ;

– ou alcool 70 ° ;

– ou hexamidine, chlorhexidine (ces AS ne doivent pas être utilisés avant ponction cutanée en raison d'un long délai d'action).

Antisepsie d'une plaie aiguë traumatique

• Bains permettant d'enlever les croûtes et enduits : carbanilides… (bien diluer ou bien rincer).

• Ou nettoyage à la Bétadine®.

Prévention de la surinfection de dermatoses étendues ou en cas de prescription de corticothérapie locale (eczémas étendus, psoriasis). Utiliser une forme moussante, locale ou dans un bain, toujours suivie de rinçage (Cytéal®, Septivon®, Plurexid®, etc.).

LA DISULONE®

C. Picard-Dahan

La Disulone® = dapsone = 4-4’ diaminodiphényl sulfone (DDS) ou sulfone mère est le chef de file de la classe des sulfones apparentes aux sulfonamides.

La molécule utilisée initialement comme somnifère est aujourd’hui employée en dermatologie :

– pour son action antibactérienne ;

– pour son action sur les polynucléaires.

La Disulone® est commercialisée en France sous forme de comprimés sécables de 100 mg associés à 200 mg de protoxalate de fer.

PHARMACOCINÉTIQUE

• L’absorption intestinale de la DDS représente 70 à 90 % de la dose ingérée. La demi-vie de la Disulone® et de ses principaux métabolites actifs est en moyenne de 30 h et leur élimination totale à la fin du 9e jour.

• Le métabolisme du médicament se fait au niveau du foie par deux voies métaboliques : l’acétylation et l’hydroxylation, cette dernière aboutissant à la dapsone monohydroxylamine qui est responsable des effets indésirables hématologiques. Cinq à 15 % de la DDS ne subissent aucune transformation.

• L’élimination de la DDS et de ses métabolites surtout sous forme conjuguée à l’acide glycuronique est avant tout rénale (90 %), les 10 % restant étant éliminés par voie biliaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La rifampicine et la pyriméthamine diminuent l’action de la Disulone®.

MÉCANISME D’ACTION

• L’action antibactérienne de la Disulone® est expliquée par sa pénétration facile dans la bactérie et sa substitution à l’acide para-aminobenzoïque dans la synthèse des folates.

• Quant à son action anti-inflammatoire, elle se fait par son action sur les polynucléaires neutrophiles (inhibition du chimiotactisme,

inhibition des fonctions cytotoxiques des polynucléaires, inhibition de l'activité d'autres enzymes lysosomiales).

INDICATIONS

La DDS est utilisée dans de nombreuses affections : soit infectieuses (principalement maladie de Hansen), soit affections dans lesquelles le polynucléaire a un rôle prédominant.

Maladies bulleuses

Bulles dermo-épidermiques

Dermatite herpétiforme (DH) : la DDS est remarquablement efficace sur les lésions cutanées de la DH en quelques jours. En revanche, elle n'a pas d'effet sur l'entéropathie, ni sur le titre des anticorps anti-endomysiaux.

En cas d'échec de la Disulone®, l'association DDS et régime sans gluten est justifiée dans le traitement de la DH. La dose de sulfone nécessaire à la disparition des lésions cutanées est inversement proportionnelle à l'importance de la ration alimentaire quotidienne en gluten.

Pemphigoïdes

• *Pemphigoïde des muqueuses :* la DDS est prescrite soit seule en soit en association ou en relais des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs.

• *Pemphigoïde bulleuse :* l'efficacité de la DDS dans cette indication est très incertaine. Elle peut éventuellement être prescrite en association aux dermocorticoïdes.

Dermatose à IgA linéaires : chez l'enfant comme chez l'adulte, la DDS est prescrite en première intention. En cas de non-réponse, une corticothérapie générale seule ou en association à la DDS sera proposée.

Épidermolyse bulleuse acquise : la DDS peut être active chez l'enfant et chez l'adulte.

Bulles intra-épidermiques

Pemphigus

• La DDS peut être, pour certains, un médicament d'épargne en corticoïdes et en immunosuppresseurs dans le pemphigus vulgaire. Dans des pemphigus superficiels (érythémateux, herpétiforme et foliacé) on a rapporté quelques cas où la DDS en monothérapie a été efficace.

• L'efficacité du médicament a également été rapportée dans quelques rares observations de pemphigus bénin familial de Hailey-Hailey mais en règle générale ce médicament est totalement inefficace dans cette maladie.

• C'est également le cas de la maladie de Grover où l'action du produit est toujours discutée.

Pustuloses

• La DDS est le traitement de choix de la *pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson.* Son efficacité est anecdotique dans la folliculite à éosinophiles d'Ofuji et dans le psoriasis pustuleux.

• La DDS est efficace dans *l'acropustulose infantile* mais son emploi n'est justifié dans cette indication que dans les formes mal tolérées résistant aux traitements locaux et aux antihistaminiques, ou dans les formes très étendues

Vascularites

La DDS est le traitement de première intention dans la *vascularite leucocytoclasique* d'étiologie indéterminée. Elle peut également être active dans la vascularite urticarienne.

Dans *l'erythema elevatum diutinum,* son efficacité se manifeste rapidement en 48 h. Son effet favorable a été rapporté dans quelques cas de vascularite satellite de la polyarthrite rhumatoïde, de périartérite noueuse, de maladie de Behçet.

Dans la *maladie de Horton,* la DDS permet une épargne en corticoïdes et peut également compléter l'action de ce médicament.

Dans la *polychondrite chronique atrophiante,* la Disulone® est efficace dans un certain nombre de cas et doit être utilisée en première intention.

Granulomes cutanés non infectieux

On a rapporté l'action favorable de la Disulone® dans certaines observations de granulome annulaire et de granulome facial.

Lupus érythémateux

• La Disulone® a pu donner quelques résultats dans les formes discoïdes chroniques, subaiguës, profondes et dans la vascularite urticarienne lupique.

• Son indication majeure est le lupus érythémateux bulleux où elle est le traitement de choix.

Envenimation par l'araignée *Loxosceles reclusa*

L'intérêt de la DDS dans cette indication est d'ordre :

– épidémiologique : dans certaines régions du globe il s'agit d'une envenimation fréquente ;

– thérapeutique : la DDS réduit l'extension de la nécrose et facilite la cicatrisation fondamentale, ce résultat étant dû à une réduction de l'infiltrat inflammatoire.

Autres indications dermatologiques

• « *Dermatoses neutrophiliques » :* la DDS a été employée avec succès dans des observations de syndrome de Sweet et de *Pyoderma gangrenosum.*

• *Dermatoses éosinophiliques :* en dehors de la maladie d'Ofuji on peut prescrire la DDS dans la cellulite à éosinophiles de Wells permettant ainsi d'éviter une corticothérapie générale ainsi que dans le syndrome hyperéosinophilique.

• *Lichen plan :* la DDS peut être essayée dans les formes érosives et bulleuses en cas d'échec d'autres thérapeutiques.

• *Panniculite :* la DDS semble constituer pour l'instant le traitement le plus efficace des rares panniculites associées à un déficit en alpha-1 antitrypsine.

Indications infectieuses

Ce sont essentiellement le traitement de la maladie de Hansen et la chimioprophylaxie du paludisme. La DDS a également été prescrite dans des mycétomes ; elle est efficace dans la prévention de la pneumopathie à *Pneumocystis carinii*.

EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires dose-dépendants

La dose qui les provoque est variable selon les sujets.

Méthémoglobinémie

La Disulone® entraîne toujours une élévation de la méthémoglobinémie principalement entre le 5e et le 8e jour.

Lorsque le taux de la méthémoglobinémie dépasse 15 %, des signes cliniques vont apparaître : cyanose et dyspnée en particulier. Le traitement doit alors être arrêté immédiatement.

Hémolyse

L'hémolyse provoquée par la Disulone® est le plus souvent infraclinique. L'anémie est surtout marquée à la fin du premier mois de traitement mais se régularise presque complètement, en règle générale dans les traitements au long cours.

L'hémolyse est beaucoup plus importante au cours du déficit en G6-PD justifiant la recherche systématique de ce déficit avant le début du traitement.

Neuropathies

Des observations de neuropathies de type axonal ont été rapportées dans les traitements prolongés avec parfois une régression à l'arrêt de la thérapeutique.

Autres accidents et incidents

Ils sont le plus souvent allergiques.

Incidents

Troubles digestifs mineurs, céphalées et vertiges sont souvent notés.

Agranulocytose

Quelques observations ont été rapportées dans le traitement de maladies cutanées. L'accident survient entre le 1er et le 3e mois et a le plus souvent une évolution favorable.

Complications hépatiques

Elles sont exceptionnelles : cytolyse ou cholestase biologique, plus que des signes cliniques (ictère).

Complications cutanées

Tous les types de toxidermie ont été rapportés, depuis le simple prurit jusqu'au redoutable syndrome de Lyell.

Syndrome d'hypersensibilité aux sulfones ou dapsone-syndrome

Il est exceptionnel, indépendant de la posologie. Il survient au cours du premier mois de traitement et se manifeste par un tableau clinique d'allure dramatique : fièvre à 39-40 °C, exanthème maculo-papuleux, arthralgies, hépatomégalie et adénopathies.

L'hémogramme est perturbé (leucopénie avec éosinophilie ou mononucléose) ; les fonctions hépatiques sont altérées.

Des complications psychiatriques et rénales ont été rapportées de façon exceptionnelle.

POSOLOGIE

Elle varie entre 50 et 200 mg/jour chez l'adulte selon les indications.

Chez l'enfant, la posologie varie entre 25 et 75 mg/j selon le poids. La Disulone® peut être prescrite pendant la grossesse.

Les effets secondaires expliquent que tout patient traité par Disulone® doit être surveillé biologiquement :

– recherche d'un déficit en G6-PD avant le traitement ;

– numération formule sanguine hebdomadaire le premier mois puis à intervalles de plus en plus espacés ;

– méthémoglobinémie au 7e et au 15e jour et en présence de signes d'appel ;

– fonctions hépatique et rénale tous les 6 mois.

ANTIBIOTIQUES

C. Picard-Dahan

De nombreuses dermatoses justifient un traitement antibiotique. La plupart des antibiotiques les plus anciens ont souvent conservé leur activité antibactérienne intacte. Ils ont pour avantage un spectre étroit et un coût inférieur par rapport aux nouvelles molécules parfois plus actives sur les germes résistants aux antibiotiques anciens, mais ayant souvent des spectres plus larges pouvant être générateurs de résistance (Tableau 40-I).

Tableau 40-I **Principales classes d'antibiotiques.**

Bêtalactamines		
Pénicillines à spectre étroit sensibles aux pénicillinases	Pénicilline G	Benzathine pénicilline = Extencilline®
	Phénoxypénicillines	Pénicilline V = Oracilline®
Pénicillines résistantes aux pénicillinases	Pénicillines M	Oxacilline = Bristopen® Cloxacilline = Orbénine®
Pénicillines à spectre élargi	Pénicillines A	Amoxicilline = Clamoxyl® Bactox® Amoxiciline + acide clavulanique = Augmentin® Ampicilline + sulbactam = Unacim®
Pénicillines antipyocyaniques	Carboxypénicillines	Ticarcilline = Ticarpen® Ticarcilline + acide clavulanique = Claventin®
	Uréidopénicillines	Pipéracilline + Tazobactam = Tazocilline®
Autres bêtalactamines		Aztréonam = Azactam® Doripénème = Doribax® Ertapénem = Invanz® Imipénem + Cilastatine = Tienam® Méropénem = Méronem®
Céphalosporines		
1re génération		Céfaclor = Alfatil®, Haxifal® Céfadroxil = Oracéfal® Céfalexine = Kéforal®

Tableau 40-I (*suite*).

2e génération		Céfuroxime = Zinnat®
3e génération	Voie injectable Voie orale	Céfépime = Axépim® Cefpirome = Céfrom® Ceftazidime = Fortum® Ceftriaxone = Rocéphine® Céfixime = Oroken® Céfotiam = Taketiam® – Téxodil® Cefpodoxime = Orélax
Aminosides		
		Gentamycine = Gentalline® Nétilmicine = Nétromicine® Spectinomycine = Trobicine® Tobramycine = Nebcine®
Cyclines		
		Doxycycline = Doxy®, Doxylès®, Granudoxy®, Tolexine®, Vibramycine® Lymécycline = Tétralysal® Métacycline = Lysocline®, Physiomycine® Minocycline = Mestacine®, Mirolis®, Mynocine® Tigécycline = Tygacil®
Glycopeptides		
		Teicoplanine = Targocid®
Macrolides		
		Azithromycine = Azadose®, Ordipha®, Zithromax® Clarithromycine = Naxy®, Zéclar® Erythromycine = Abboticine®, Egéry® Erythrocine® Josamycine = Josacine® Midécamycine = Mosil® Roxithromycine = Claramid®, Rulid® Spiramycine = Rovamycine®
Macrolides associés		Macrolide + métronidazole = Missilor® Rodogyl® Macrolide + sulfamide = Pédiazole®

Tableau 40-I (*suite*).

Macrolides apparentés	Lincosamides Synergistines Kétolides	Clindamycine = Dalacine® Lincomycine = Lincocine® Pristinamycine = Pyostacine® Télithromycine = Ketek®
	Quinolones	
		Ciprofloxacine = Ciflox® Lévofloxacine = Tavanic® Moxifloxacine = Izilox® Ofloxacine = Oflocet® Péfloxacine = Péflacine®
	Autres antibactériens	
	   Oxazolidinone Phénicolés Polymyxines	Acide fusidique = Fucidine® Daptomycine = Cubicin® Fosfomycine = Fosfocine® Linézolide = Zyvoxid® Thiamphénicol = Thiophénicol® Colistine = Colimycine® Rifampicine = Rifadine®, Rimactan®

PÉNICILLINE G ET DÉRIVÉS

La pénicilline G est un antibiotique bactéricide de la famille des bêtalactamines qui agit sur les bactéries en phase de croissance en inhibant la synthèse du peptidoglycane constituant la paroi des bactéries.

L'absence de résorption digestive ne permet pas d'utiliser la pénicilline G par voie orale. On utilise alors la pénicilline V (Oracilline®). La voie veineuse périphérique est préférable à la voie intramusculaire pour la pénicilline G car les injections sont douloureuses.

La *demi-vie très courte* de la pénicilline G explique la nécessité d'une perfusion continue avec changement de flacon toutes les 4 heures.

Le dérivé retard de la pénicilline G le plus utilisé est :

– la benzathine-benzylpénicilline (Extencilline®) ; pénicilline à longue durée d'action permettant des injections intramusculaires tous les 8 à 15 jours ;

– la pénicilline G et ses dérivés ont un spectre d'action étroit comprenant les streptocoques, les rares staphylocoques non sécréteurs de pénicillinase (10 %), les méningocoques, la plupart des gonocoques, les anaérobies, les corynébactéries, les tréponèmes, les leptospires, les *Borrelia*, les actinomyces et l'agent du Rouget de porc. Les bactéries résistantes sont les bacilles Gram –, les coques et les anaérobies

devenues résistantes par production de pénicillinase (staphylocoque, gonocoque, *Bacteroïdes fragilis*), ainsi que les germes à développement intracellulaire (*Chlamydiae*, mycoplasmes).

Il existe une synergie antibactérienne avec les aminosides vis-à-vis des streptocoques, staphylocoques et bacilles Gram –.

Les principales indications dermatologiques sont l'érysipèle, l'impétigo, la syphilis, l'actinomycose.

Les effets indésirables sont dominés par les manifestations allergiques. Les plus dangereux sont les réactions anaphylactiques immédiates qui mettent en jeu le pronostic vital (angiœdème, choc anaphylactique).

On peut également observer au cours de la première semaine de traitement : urticaire aiguë, prurit, fièvre, arthralgies, angéite nécrosante, hépatite, glomérulonéphrite, anomalies hématologiques, toxidermies, allant de la simple éruption au syndrome de Lyell. Localement, on peut avoir des douleurs aux points d'injection ou des phlébites superficielles.

Pour toute prescription de longue durée de pénicilline (ou d'un de ses dérivés), il faudra surveiller la NFS et la fonction rénale.

LES PÉNICILLINES RÉSISTANTES AUX PÉNICILLINASES (PÉNICILLINE M)

Elles agissent comme les autres bêtalactamines sur les bactéries en phase de croissance.

Elles peuvent être prescrites par voie orale ou parentérale.

La *demi-vie courte* nécessite la répartition au moins en quatre prises quotidiennes.

Ce sont des antibiotiques essentiellement antistaphylococciques.

La proportion de staphylocoques dorés résistants (méti-R) est inférieure à 10 % en ville, mais peut aller à plus de 50 % en milieu hospitalier.

Les indications dermatologiques sont les infections cutanées à staphylocoque, sensible à l'oxacilline (méti-S) : impétigo, anthrax, staphylococcie, folliculite, érysipèle…

Les *effets indésirables* sont identiques à ceux de la pénicilline G.

PÉNICILLINES À SPECTRE ÉLARGI

Pénicilline A (aminopénicilline) et association amoxicilline-inhibiteur de bêtalactamase

Ces pénicillines bloquent également la synthèse de la paroi bactérienne. Chez certaines bactéries, la présence de bêtalactamase peut empêcher l'action de ces bêtalactamines, d'où l'intérêt de l'acide

clavulanique et du sulbactam qui diminuent l'action des bêtalactamases. Ces pénicillines peuvent être administrées par voie orale ou parentérale.

L'absorption digestive de l'amoxicilline (Clamoxyl®) est bonne. Ces aminopénicillines sont commercialisées avec un inhibiteur de bêtalactamase :

– l'Augmentin® (amoxicilline + acide clavulanique) ;
– l'Unacim® (ampicilline + sulbactam).

L'acide clavulanique et le sulbactam permettent d'élargir le spectre aux bactéries devenues résistantes par sécrétion de pénicillinase.

La *demi-vie courte* oblige la répartition quotidienne en trois ou quatre prises journalières.

L'intérêt des aminopénicillines par rapport aux pénicillines G et M est l'élargissement du spectre aux bacilles Gram –. Les aminopénicillines sont donc actives sur les coques Gram + : staphylocoques et streptocoques, un grand nombre d'anaérobies et de bacilles Gram +. Elles sont efficaces sur le *Pseudomonas*.

Indications dermatologiques : l'amoxicilline peut être utilisée en relais de traitement intraveineux par la pénicilline G, comme traitement des spirochétoses ou de la gonococcie. L'amoxicilline associée à l'acide clavulanique a un intérêt dans les cellulites syngergistiques, dans les cellulites subaiguës où la responsabilité partagée du streptocoque, du staphylocoque, de bacilles Gram – et d'anaérobies n'est pas évidente.

Les effets indésirables sont identiques à ceux des autres pénicillines. Il faut signaler la fréquence de troubles digestifs associés à la prise d'Augmentin®.

Autres bêtalactamines

Il s'agit des monobactames (aztréonam = Azactam®), des carbapénèmes (imipénème = Tienam®, doripénème = Doribax®, ertapénem = Invanz®, meropénem = Méronem®), des carboxypénicillines (ticarcilline = Ticarpen® : la ticarcilline peut être associée à l'acide clavulanique : Claventin®), d'une uréidopénicilline qui est associée au tazobactam, inhibiteur des bêtalactamases : Tazocilline®. Ces antibiotiques ne sont utilisés que dans des infections graves à bacilles Gram– multirésistants (en particulier *P. aeruginosa*).

CÉPHALOSPORINES

Elles se distinguent des pénicillines par un élargissement du spectre (stabilité vis-à-vis des bêtalactamases) et une activité antibactérienne plus puissante sur les bacilles Gram – pour les céphalosporines de 3e génération.

En revanche, l'activité des céphalosporines de 3e génération contre le staphylocoque est diminuée par rapport aux céphalosporines de 1re génération.

Indications dermatologiques : traitement du chancre mou et de la gonococcie due à *Neisseria gonorrhϾ* résistant aux pénicillines ; traitement de la phase secondaire de la borréliose.

La ceftriaxone (Rocéphine®) est la plus utilisée du fait de sa longue demi-vie permettant une seule injection quotidienne.

Il est également possible de traiter les infections cutanées mixtes à streptocoque et staphylocoque sensibles à la méthicilline par les céphalosporines de première génération orale. Les effets indésirables sont superposables à ceux des pénicillines.

AMINOSIDES

Ce sont des antibiotiques bactéricides par inhibition de la synthèse protéique.

Ils ne franchissent pas la barrière intestinale et ne sont donc utilisables que par voie parentérale. Leur demi-vie est longue, permettant deux injections quotidiennes. La voie veineuse lente (perfusion de 45 minutes) est le mode d'administration préférentiel.

L'insuffisance rénale allonge leur demi-vie d'élimination. Il est donc indispensable d'espacer les doses en fonction du degré de l'insuffisance rénale.

Ce sont des antibiotiques à large spectre inefficaces sur les anaérobies, les staphylocoques méthicilline-résistants et les streptocoques. Cependant leur association à la pénicilline est synergique sur les streptocoques.

Indications dermatologiques en monothérapie : le traitement de la tularémie par la streptomycine. L'urétrite ou la cervicite gonococcique peuvent être traitées par la spectinomycine (Trobicine®) en dose unique.

En association, les aminosides sont indiqués dans toutes les infections graves à staphylocoques méthicilline-sensibles ou à streptocoques. L'association est le plus souvent réalisée avec les bêtalactamines.

Les principaux effets indésirables sont dominés par les complications rénales et auditives.

MACROLIDES ET APPARENTÉS

Les *macrolides « vrais »*, les lincosamides et les synergistines, sont des antibiotiques de structure différente mais rassemblés dans le même

groupe car ils partagent un spectre antibactérien commun. Ils ont un mécanisme d'action similaire et des résistances souvent croisées.

Ce groupe comprend trois familles :

– les *synergistines :* la pristinamycine (Pyostacine®) ;

– les *lincosamides :* la clindamycine (Dalacine®) est plus active que la lincomycine (Lincocine®) ;

– les *macrolides :* on distingue deux classes selon le nombre d'atomes de carbones portés par le cycle olide (les macrolides en C14 avec l'érythromycine et les macrolides en C16 avec la roxithromycine [Rulid®], la spiramycine [Rovamycine®], la josamycine [Josacine®]). Les macrolides en C16 ont une meilleure tolérance digestive et une demi-vie plus longue.

Ce sont des antibiotiques bactériostatiques par inhibition de la synthèse protéique. Ces antibiotiques ont un spectre étroit : ils sont actifs sur tous les coques Gram +, les coques Gram –, les bacilles Gram + et certains bacilles Gram –, les mycoplasmes, les *Chlamydiæ*, les tréponèmes et les rickettsies

Les synergistines sont surtout antistaphylococciques. En revanche, on observe de plus en plus fréquemment des résistances de staphylocoques aux macrolides.

Indications dermatologiques : infections cutanées staphylococciques (furoncle, anthrax, staphylococcie), infections à streptocoque en cas d'allergie aux bêtalactamines, éventuellement érythrasma dû à *Corynebacterium minutissimum.*

Ils peuvent être également utilisés dans les chlamydioses, la syphilis, les rickettsioses, les maladies d'inoculation, les infections cutanées à anaérobies, l'acné, l'actinomycose, les rickettsioses, les pasteurelloses.

Les principaux effets indésirables sont les troubles digestifs, la possibilité de survenue d'une hépatite cholestatique (pour ceux en C14) ou d'une colique pseudo-membraneuse (seulement avec les lincosamides).

Il faut s'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses en cas de prescription d'érythromycine. Ces interactions concernent les œstroprogestatifs, la théophylline, les épileptiques, les antimigraineux, la ciclosporine, le triazolam, les anticoagulants oraux.

Macrolides récents

Les macrolides les plus récents sont : la clarithromycine, l'azithromycine et la roxithromycine.

• La *clarithromycine* est une 6-méthoxy-érythromycine, 2 à 4 fois plus active que l'érythromycine contre la plupart des streptocoques et des staphylocoques. Cependant, les streptocoques et les staphylocoques résistant à l'érythromycine le sont aussi à la clarithromycine.

La clarithromycine a une activité modérée sur *Haemophilus influenzae* et *Neisseria gonorrhϾ*. Elle agit in vitro sur *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydiae*, *Ureaplasma urealyticum, Pasteurella multocida* et *Borrelia burgdorferi*. Elle est intéressante dans le traitement des mycobactérioses atypiques, de la maladie de Hansen et des bartonelloses.

• L'*azithromycine* a un noyau à 15 atomes, beaucoup plus stable que l'érythromycine. Elle est 2 à 4 fois moins active que l'érythromycine contre les streptocoques et les staphylocoques, mais elle est plus active que l'érythromycine ou la clarithromycine sur *Haemophilus influenzae*, les bacilles Gram négatif anaérobies. L'azithromycine est également active sur les *Chlamydiae*, les mycoplasmes, *N. gonorrhϾ* et *Borrelia burgdorferi*. Dans les infections génitales à *Chlamydia*, une dose unique de 1 g d'azithromycine est aussi efficace qu'un traitement par doxycycline.

• La *roxithromycine* est mieux absorbée et mieux tolérée que l'érythromycine. Son spectre d'action est superposable à celui de l'érythromycine. Sa demi-vie de 12 heures autorise deux prises quotidiennes.

CYCLINES

Ce sont des antibiotiques bactériostatiques qui ont une très bonne pénétration intracellulaire, agissant par inhibition de la synthèse protéique. Les cyclines de deuxième génération ont des propriétés pharmacologiques meilleures que celles de la tétracycline. Elles sont mieux et plus vite absorbées, leur absorption étant indépendante du bol alimentaire. Leur demi-vie est plus longue permettant deux prises quotidiennes.

Le *spectre est très large* : elles sont actives sur les bactéries Gram positif et Gram négatif, sur les rickettsies, les *Chlamydiae*, les pasteurelloses, les tréponèmes et les mycoplasmes. En revanche, elles sont inefficaces sur les entérocoques et la plupart les entérobactéries. Cependant, on note une résistance croissante des bactéries gram positif aux cyclines.

Les indications dermatologiques sont : les chlamydioses, les rickettsioses, les borrélioses, les pasteurelloses, l'acné et la rosacée.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles digestifs, la possibilité d'une photo-sensibilité et d'une onycholyse.

TRIMÉTHOPRIME-SULFAMÉTHOXAZOLE OU COTRIMOXAZOLE

Il correspond à l'association synergique d'un sulfamide, le sulfaméthoxazole, et d'une diaminopyrimidine, le triméthoprime (Bactrim®).

Il agit par inhibition de la synthèse de l'ADN. C'est un antibiotique bactéricide sur certains germes grâce à l'association d'antibiotiques bactériostatiques.

Le cotrimoxazole peut être prescrit par voie orale ou intraveineuse. La demi-vie d'élimination est de 10 heures permettant deux prises orales quotidiennes.

Son spectre est très large : il est actif sur la plupart des cocci Gram + et Gram –, sur les bacilles Gram + et Gram –.

Les indications préférentielles sont les infections à bacilles Gram négatif, et surtout à entérobactéries.

Les indications en dermatologie sont les infections sexuellement transmissibles : gonococcie, chancre mou, chlamydiose, donovanose, et l'actinomycose.

Les effets indésirables sont fréquents, limitant son utilisation. Ce sont principalement des troubles digestifs, des manifestations allergiques cutanées pouvant aller de la simple éruption maculo-papuleuse au syndrome de Lyell, des anomalies hématologiques : anémie, leucopénie, thrombopénie.

QUINOLONES

Les fluoroquinolones orales : ciproflaxine, ofloxacine, péfloxacine, lévofloxacine et moxifloxacine sont actives sur les staphylocoques méti-S, sur les cocci et bacilles à Gram négatif et les germes intracellulaires : entérobactéries, *Hæmophilus, Acinetobacter, P. aeruginosa,* gonocoque*, Haemophilus ducreyi, Legionella* et *Chlamydiae*.

Les fluoroquinolones sont d'utilisation courante dans les urétrites gonococciques et les prostatites aiguës et chroniques. Elles sont essentielles dans le traitement des infections ostéoarticulaires. Certaines d'entre elles sont efficaces sur les mycobactéries tuberculeuses et atypiques.

RIFAMPICINE (RIFADINE®)

C'est un antibiotique actif par bactéricidie du fait d'une inhibition de la transcription de l'ADN.

La demi-vie est longue permettant une seule prise quotidienne.

Le *spectre est large,* comprenant les coques Gram + et Gram –, les bacilles Gram – et quelques bacilles Gram + (*Pasteurella*, *Haemophilus* et *Brucella*), les rickettsies et surtout les mycobactéries.

La rifampicine doit toujours être prescrite en association pour prévenir la survenue de résistance.

Les indications dermatologiques sont la tuberculose, les infections à mycobactéries atypiques et la maladie de Hansen.

Les principaux effets indésirables sont une toxicité hépatique (majorant la toxicité hépatique de l'isoniazide), et des réactions d'hypersensibilité.

La rifampicine est un inducteur enzymatique qui accélère le catabolisme de nombreux médicaments : cortisol, œstroprogestatifs, dapsone, antivitamines K, ciclosporine, digoxine, kétoconazole.

TEICOPLANINE (TARGOCID®)

C'est un glucopeptide antibiotique bactéricide par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.

Il n'est pas absorbable et doit être administré par voie parentérale. Son *spectre* est étroit, actif sur les cocci et bacilles Gram positif, aérobies ou anaérobies stricts. Sa prescription en monothérapie est habituelle.

Les indications dermatologiques sont les cellulites nécrosantes à streptocoques ou à staphylocoques chez des patients allergiques aux bêtalactamines.

MÉTRONIDAZOLE (FLAGYL®)

Il agit après une réduction intracellulaire avec production de produits cytotoxiques pour l'ADN. Il est utilisable par voie orale et veineuse. Il doit être administré en 3 prises.

Les dérivés de deuxième génération tels que l'ornidazole (Tibéral®) ont une demi-vie plus longue, ce qui permet une seule administration quotidienne.

Son *spectre* comprend les parasites et la plupart des bactéries anaérobies.

Les indications dermatologiques sont la cellulite nécrosante avec responsabilité d'anaérobies, les infections génitales à *Trichomonas*.

Les effets indésirables sont principalement les troubles digestifs, et les manifestations cutanées allergiques.

THIAMPHÉNICOL (THIOPHENICOL®)

Le risque de survenue d'aplasie médullaire doit faire interdire la prescription de thiamphénicol pour des infections peu sévères telles qu'une urétrite gonococcique.

ACIDE FUSIDIQUE (FUCIDINE®)

C'est le seul représentant du groupe des fusidamines. Cet antibiotique bactériostatique agit sur *Staphylococcus aureus*. Le staphylocoque méti-R est inconstamment sensible. Il est souvent utilisé par voie topique pour les infections cutanées superficielles présumées staphylococciques. La voie orale sera choisie en cas d'infection plus profonde.

MUPIROCINE

Cet antibiotique qui inhibe la synthèse protéique bactérienne est d'usage strictement local. Il est actif sur *Staphylococcus aureus* (y compris méti-R), les streptocoques des groupes A-B-C-G et viridans. Sous forme d'une pommade à 2 % de principe actif, il est indiqué dans les impétigos, les folliculites microbiennes et les ecthymas (Mupiderm®). Le Bactroban® (pommade nasale) est réservé au traitement des gîtes staphyloccociques dans la furonculose chronique et à la prévention de staphylococcies chez les hémodialysés.

MÉDICAMENTS ANTIVIRAUX

C. PICARD-DAHAN

ACICLOVIR (ZOVIRAX®) ET VALACICLOVIR (ZELITREX®)

L'aciclovir ou acyclogranosine est un analogue des bases puriques ayant une activité sur les herpèsvirus, par ordre d'efficacité décroissante : sur le virus herpès simplex de types 1 et 2 (HSV), le virus varicelle-zona (VZV), le virus d'Epstein-Barr (EBV) et très peu sur les cytomégalovirus (CMV).

Le valaciclovir est le L. valine ester de l'aciclovir. Il est métabolisé en aciclovir qui est le principe actif de la molécule.

Mode d'action

L'aciclovir devient efficace après phosphorylation intracellulaire par la thymidine kinase virale. Des phosphorylations successives aboutissent à la forme triphosphate qui est un puissant inhibiteur sélectif de l'ADN polymérase des herpèsvirus.

L'aciclovir est cent fois plus actif que la vidarabine sur l'HSV-1 ; le VZV est moins sensible que l'HSV, mais des concentrations efficaces peuvent être obtenues par voie intraveineuse.

Les HSV peuvent devenir résistants soit par l'apparition de mutants déficients en thymidine kinase, soit de mutants porteurs d'une thymidine kinase à affinité réduite pour l'aciclovir, soit de mutants avec une ADN polymérase moins sensible aux effets de l'aciclovir triphosphate.

Après administration d'aciclovir, l'absorption est de 20 %. La demi-vie sérique est de 2 à 4 heures. Les concentrations dans le LCR sont la moitié de celles du sérum ; 90 % de l'aciclovir sont éliminés sous forme inchangée par le rein.

La biodisponibilité après absorption orale du valaciclovir (54 %) est 5 fois supérieure. Cela permet un traitement en deux prises par jour pour l'HSV et en trois par jour pour le VZV. Le valaciclovir est disponible pour administration orale (comprimés à 500 mg) et l'aciclovir pour administration orale (comprimés à 200 mg et 800 mg), intraveineuse (flacon de 250 mg) et locale (crème dermique et gel ophtalmique).

En cas d'insuffisance rénale importante, une réduction des doses ou leur espacement est nécessaire.

Il faut souligner que l'aciclovir n'a pas d'effet sur la phase latente de l'infection à HSV, et qu'il n'a donc pas d'action préventive sur les récidives (sauf bien sûr en cas de prise continue). L'aciclovir est tout aussi efficace chez les sujets immunodéprimés, que chez les sujets immunocompétents.

L'immunité antivirale acquise dans les formes traitées par aciclovir semble identique à celle des formes non traitées.

Effets secondaires

L'aciclovir est généralement bien supporté.

Des céphalées et des troubles gastro-intestinaux peuvent survenir après prise orale.

Après administration intraveineuse, une irritation locale avec parfois veinite peut se produire. L'aciclovir peut provoquer une insuffisance rénale réversible due à une néphropathie secondaire à la formation de cristaux ; les perfusions en bolus, la déshydratation, une insuffisance rénale préexistante et une posologie élevée augmentent le risque de toxicité rénale. Une toxicité neurologique (tremblements, désorientation, hallucinations, convulsions et coma) a été rarement rapportée, essentiellement après administration intraveineuse.

Des éruptions et de l'urticaire ont également été signalées.

Une sensation de brûlure transitoire est possible après application locale, surtout génitale, du produit.

Des cas de syndromes de micro-angiopathie thrombotique ont été rapportés après des traitements prolongés à forte dose par valaciclovir.

Indications

Aciclovir (Zovirax®)

Forme orale

• Zona ophtalmique du sujet immunocompétent. Doit être prescrit avant la 72e heure et durant 7 jours (800 mg, 5 fois par jour)

• Primo-infections herpétiques génitales ou orales, ou infections sévères dans cette localisation (200 mg, 5 fois par jour, 5 à 10 jours).

• Récurrences herpétiques génitales. Traitement à débuter dès les premiers symptômes (200 mg 5 x/j pendant 5 jours).

• Prévention des infections à HSV lorsque les récurrences surviennent au moins 6 fois par an (200 mg × 2, 2 fois par jour) pendant 6 à 12 mois. L'efficacité de ce traitement doit ensuite être réévaluée.

• Prévention des infections à HSV chez les patients immunodéprimés (200 mg × 4 par jour).

Forme intraveineuse

• Infections herpétiques chez les patients immunodéprimés, ainsi que la primo-infection génitale sévère et la gingivostomatite aiguë chez les sujets immunocompétents : 5 mg/kg/8 h pendant 5 à 10 jours.

• Encéphalite herpétique : 10 mg/kg/8 h, 14 jours. Chez l'enfant de moins de 12 ans : 500 mg/m^2 de surface corporelle.

• Infection à VZV : cette forme intraveineuse peut être administrée pour le traitement du zona chez l'immunodéprimé et dans les formes graves chez l'immunocompétent : 10 mg/kg/8 h, chez l'adulte ou 500 mg/m^2 de surface corporelle/8 h, chez l'enfant pendant 7 à 10 jours. Si le déficit immunitaire est peu prononcé, la forme orale de l'aciclovir peut être prescrite (800 mg × 5/j, pendant 7 jours).

La forme intraveineuse est également prescrite en cas de varicelle chez l'immunodéprimé, de varicelle du nouveau-né, chez le nouveau-né lorsque la mère a débuté une varicelle 5 jours avant à 2 jours après l'accouchement, chez la femme enceinte dont l'éruption a débuté 8 à 10 jours avant l'accouchement, en cas de forme grave chez l'enfant de moins d'un an.

Les doses sont :

– 10 mg/kg/8 h chez l'adulte ;

– 15 mg/kg/j chez la femme enceinte ;

– 20 mg/kg/j chez le nouveau-né.

Forme topique

La forme crème de l'aciclovir (Zovirax®, Activir®) n'est pas efficace sur l'infection herpétique cutanéo-muqueuse.

La pommade ophtalmique est indiquée dans la kératite herpétique et le zona ophtalmique.

Il faut noter que :

– l'aciclovir n'a pas d'incidence sur les algies post-zostériennes ;

– l'aciclovir est efficace sur la leucoplasie orale chevelue (due à l'EBV) au cours de l'infection à VIH. Cependant, il n'empêche pas la récidive de la lésion.

Valaciclovir (Zelitrex®)

Infection herpétique

• Traitement de la primo-infection génitale : 500 mg × 2/j pendant 10 jours.

• Traitement des récurrences herpétiques : 500 mg × 2/j en 1 ou 2 prises pendant 5 jours. Ce traitement n'est justifié que s'il est administré très précocement pour une récurrence sévère.

• Traitement préventif des récurrences génitales : 1 comprimé par jour pendant 6 à 12 mois. Ce traitement est conseillé si le patient présente au moins 6 récurrences par an.

Infection à VZV

Traitement du zona chez le sujet de plus de 50 ans afin de prévenir les douleurs post-zostériennes et dans le zona ophtalmique en prévention des complications oculaires. Chez les sujets de moins de 50 ans, il peut être éventuellement prescrit s'il existe des facteurs prédictifs d'évolution vers des algies post-zostériennes.

Il doit être prescrit avant la 72e heure d'apparition du zona à la posologie de 2 comprimés 3 fois par jour pendant 7 jours.

Prévention des infections à cytomégalovirus après greffe d'organe à l'exclusion des transplantations pulmonaires chez les malades de plus de 12 ans (4 comprimés × 4/j pendant 90 jours).

VIDARABINE

Elle est également appelée adénine arabinoside ou Ara-A (Vira-A®).

• La vidarabine est un analogue des bases puriques qui, après être entré dans la cellule et avoir été phosphorylé, agit comme un inhibiteur de l'ADN polymérase viral.

• La vidarabine a été le premier traitement antiviral efficace dans les infections sévères à virus *Herpes simplex* (infection néo-natale à HSV ou infection du système nerveux central). La vidarabine a été également utilisée dans les infections à virus varicelle-zona des sujets immunodéprimés.

• Elle a été largement remplacée par l'aciclovir dans le traitement des infections à HSV et VZV car elle est globalement moins efficace

avec des effets secondaires fréquents : digestifs et neurologiques. Elle est éventuellement utilisée actuellement sous forme de gel (Vira-MP® gel) pour l'herpès résistant à l'aciclovir.

FAMCICLOVIR

Le famciclovir est la « prodrogue du penciclovir ». Le penciclovir est un nucléosidique analogue de la désoxyguanosine proche du ganciclovir.

La forme orale (Oravir®) est indiquée dans le zona du sujet de plus de 50 ans pour la prévention des algies post-zostériennes. La posologie est de 500 mg 3 x/j pendant 7 jours. La forme locale du penciclovir a une efficacité limitée dans le traitement topique de l'herpès labial.

THÉRAPEUTIQUES ANTICYTOMÉGALOVIRUS

Ganciclovir

Le ganciclovir ou DHPG (Cymévan®) a une structure proche de celle de l'aciclovir. Il est efficace sur les virus du groupe herpès. Il est actuellement largement utilisé dans le traitement des infections ophtalmologiques ou systémiques à cytomégalovirus (CMV).

Le ganciclovir est indiqué pour traiter la rétinite à CMV au cours du sida par voie parentérale (5 mg/kg/12 h pendant 14 à 21 jours), mais également par injection intravitréenne. Le traitement d'entretien peut se faire par voie orale (comprimés à 250 mg). Au cours du sida, il est également prescrit pour traiter les autres infections viscérales à CMV (pulmonaire, digestive, neurologique). Il est indiqué également pour les greffés de moelle et les transplantés d'organes.

Les effets secondaires hématologiques sont au premier plan avec la neutropénie (16 % des cas). Elle est dose-dépendante et disparaît 2 à 5 jours après l'arrêt du traitement ou la réduction de la dose. Les autres effets hématologiques sont la thrombopénie et l'anémie. Les effets secondaires neurologiques imposent l'arrêt du traitement chez 5 % des patients. Peuvent se voir aussi : anomalies de la fonction hépatique, nausées, éosinophilie, hémorragies digestives.

Une résistance au ganciclovir peut être associée à une rétinite persistante. Environ 8 % des patients atteints de rétinite et traités pendant plus de trois mois, éliminent des souches de CMV résistants in vitro.

Foscarnet

Le foscarnet ou phosphonoformate (Foscarvir®) agit sur l'ADN polymérase des herpèsvirus.

Le foscarnet est efficace sur la rétinite à CMV, y compris sur les formes évolutives dues à des souches résistantes au ganciclovir (180 mg/kg/j pendant 14 à 21 jours, puis 90 à 120 mg/kg/j en entretien). Il est également efficace dans les infections à HSV ou VZV résistantes à l'aciclovir (120 mg/kg/j pour l'HSV, 120 à 200 mg/kg/j pour le VZV pendant au moins 15 jours).

Ce médicament est plus coûteux et moins bien supporté que le ganciclovir, et il nécessite des perfusions à vitesse contrôlée avec de grands volumes de liquide.

Une étude comparant à long terme le foscarnet et le ganciclovir chez des patients atteints de sida et d'une rétinite à CMV n'a montré, après 6 mois, aucune différence dans l'évolution de la rétinite, mais une mortalité significativement plus élevée dans le groupe ganciclovir. Cela peut être dû à une utilisation plus grande de la zidovudine dans le groupe foscarnet et aux effets additifs du foscarnet contre le virus VIH.

Le foscarnet peut aussi être efficace dans le traitement des autres formes cliniques de l'infection à CMV chez les patients atteints de sida.

Le foscarnet est moins bien toléré que le ganciclovir en dehors du fait que le ganciclovir est myélo-suppresseur alors que le foscarnet ne l'est pas. La créatininémie augmente dans près de 50 % des cas traités par foscarnet et une insuffisance rénale nécessitant une dialyse peut survenir. L'insuffisance rénale apparaît souvent pendant la deuxième semaine de traitement, et est en général réversible. La toxicité rénale du médicament augmente chez les patients recevant d'autres médicaments néphrotoxiques. Des effets indésirables tels que fièvre, nausées, vomissements, anémie, fatigue, céphalées, leucopénie, ulcères génitaux, convulsions, hypo- et hypercalcémie, hypo- et hyperphosphatémie, hypokaliémie et hypomagnésémie ont été rapportés. Le foscarnet peut augmenter le risque d'anémie induite par la zidovudine.

Des souches de virus HSV, VZV et CMV résistant au foscarnet in vitro peuvent se développer pendant le traitement, mais elles ne sont pas toujours associées à une diminution de la réponse thérapeutique.

Cidofovir

Le cidofovir est un analogue nucléosidique du désoxycitidine monophosphate.

Le cidofovir disphosphate agit comme un inhibiteur de l'ADN polymérase du CMV et réduit la synthèse de l'ADN viral. Il est actif contre les herpèsvirus et « possiblement » sur les papillomavirus.

Il n'est disponible actuellement que sous forme intraveineuse (Vistide®). Il est indiqué dans le traitement des rétinites à CMV au cours du sida (si un autre traitement n'est pas approprié).

Des observations cliniques rapportent des cas de guérison sous traitement local (topique à 1 ou 3 %) de molluscums contagiosums, de verrues, d'herpès génital et de condylomes ayant résisté à différents traitements chez des patients immunodéprimés.

Les effets secondaires sont une néphrotoxicité, une neutropénie et une acidose métabolique.

Imiquimod

L'imiquimod agit après application locale en stimulant la sécrétion de cytokines, dont l'interféron gamma par les monocytes, macrophages situés au site de l'infection virale. Les cytokines entraînent une stimulation de l'immunité cellulaire locale.

L'imiquimod n'existe que sous forme locale (Aldara®). Il est indiqué sur les condylomes acuminés externes. Il s'applique 3 fois par semaine jusqu'à disparition des lésions (maximum : 6 semaines). Le taux de réponse est de 50 à 60 %.

Des cas cliniques ont rapporté son efficacité sur des molluscums contagiosums, des verrues planes, vulgaires ou plantaires, ayant résisté à différents traitements chez des malades immunodéprimés ou immunocompétents.

Les effets secondaires locaux les plus fréquents sont un érythème, des érosions et des excoriations.

MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX

Un traitement antirétroviral sera débuté au cours d'une infection par le VIH lorsque les lymphocytes CD4 seront inférieurs à 500 par mm^3 ou chez des patients symptomatiques. Lorsque les lymphocytes CD4 sont supérieurs à 500/mm^3, une charge virale élevée (> 100 000 copies/ml) sera une indication par débuter un traitement.

Le premier traitement comportera 3 molécules : 2 inhibiteurs nucléosidiques (INTI) avec un 3e agent. Ce 3e agent sera un inhibiteur non nucléosidique (INNTI) ou une antiprotéase (avec une faible dose de Ritonavir®).

En cas d'échec virologique de cette première trithérapie, on essayera de construire un autre schéma thérapeutique avec trois médicaments actifs sur la base de l'historique thérapeutique, des génotypes successifs et des dosages pharmacologiques.

On distingue 7 classes d'antirétroviraux :

– les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) ;

– un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse ;

– les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ;
– les inhibiteurs de protéase (IP) ;
– les inhibiteurs de fusion (IF) ;
– les inhibiteurs du CCR5 ;
– les inhibiteurs de l'intégrase (INI).

INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INTI)

Abacavir (ABC) (Ziagen®)

Analogue nuclosidique de l'adénine, précurseur d'un analogue de la guanine. Peut être pris au cours ou en dehors des repas. Se prescrit à la posologie de 300 mg × 2/24 h ou 600 mg en une prise.

Le principal effet indésirable est un syndrome d'hypersensibilité chez 3,6 % des patients, grave dans 38 % des cas. L'initiation d'abacavir ne peut être envisagée que chez des patients négatifs pour le HLAB 5701 (le risque de syndrome d'hypersensibilité est alors proche de zéro). En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, l'abacavir doit être arrêté et sa réintroduction est formellement et définitivement contre-indiquée.

Emtricitabine (FTC) (Emtriva®)

Analogue nucléosidique de la cytidine, peut être pris au cours ou en dehors des repas à la posologie de 200 mg en une prise par jour.

Didanosine (DDI) (Videx®)

C'est un analogue de l'adénosine. Il doit être pris à jeun 1 à 2 fois par jour. Chez l'adulte, la posologie est de 400 mg par jour si le poids est ≥ 60 kg, et de 250 mg s'il est < 60 kg.

Les principaux effets secondaires sont :
– une pancréatite (surveillance de la lipase sérique) ;
– une neuropathie périphérique ;
– une acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.

Lamivudine (3TC) (Epivir®)

C'est un analogue de la cytidine. Il peut être pris pendant ou en dehors des repas. La posologie est de 150 mg × 2/j ou 300 mg en une prise. Les effets indésirables tels que pancréatite, cytolyse hépatique, neuropathie périphérique sont exceptionnels.

Il faut tenir compte d'une éventuelle co-infection par le virus de l'hépatite B (VHB) car le 3TC est un traitement de l'hépatite B avec replication virale.

Stavudine (D4T) (Zérit®)

C'est un analogue de la thymidine. Il est administré à jeun ou lors d'un repas léger. La posologie est de 30 mg × 2 par 24 h. Les principaux effets indésirables sont :
– une neuropathie périphérique dose-dépendante ;
– une lipo-atrophie.

Il ne doit pas être associé à l'AZT.

Il n'y a pas d'indication dans un premier traitement antirétroviral

Zidovudine (AZT) (Rétrovir®)

C'est un analogue de la thymidine. La posologie est de 300 mg 2 x/j. Il peut être prescrit pendant ou en dehors des repas.

Les principaux effets secondaires sont : anémie, neutropénie, leucopénie (surveillance NFS).

Abacavir + lamivudine (Kivexa®)

Est prescrit à la posologie de 1 comprimé par jour.

Efficacité et bonne tolérance (si on élimine les sujets porteurs de l'HLA B 5701). Souvent utilisé en première intention.

Zidovudine + lamuvidine (Combivir®)

Est prescrit à la posologie de 1 comprimé (= 300 mg zidovudine + 150 mg lamivudine) 2 fois par jour. Pas en première intention.

Zidovudine + lamuvidine + abacavir (Trizivir®)

Est prescrit à la posologie de 2 comprimés par jour. Un comprimé = 300 mg zidovudine + 150 mg lamivudine + 300 mg abacavir. Pas en première intention.

INHIBITEUR NUCLÉOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE

Ténofovir (TDF) (Viréad®)

Analogue de l'adénine. La posologie est de 245 mg par jour en une prise, au cours d'un repas. Risque de toxicité rénale. La surveillance rénale est recommandée avant l'initiation du traitement, puis tous les mois pendant 1 an, et tous les 3 mois.

Ténofovir + emtricitabine (Truvada®)

Association efficace et bien tolérée à la posologie de 1 comprimé par jour. Surveillance nécessaire de la fonction rénale.

INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE

Éfavirenz (EFV) (Sustiva®)

Se prescrit en une seule prise au coucher, de 600 mg avec ou sans aliment.

Les principaux effets indésirables sont :

– neurologiques, surtout le premier mois de traitement, à type de sensations vertigineuses, insomnie, somnolence, troubles de concentration, perturbation des rêves (22,8 %). Des réactions psychotiques ou des dépressions aiguës ont été rapportées ;

– cutanés, à type d'éruptions pouvant être sévères ;

– hépatiques à type de cytolyse.

Névirapine (Viramune®)

Peut être pris au cours et en dehors des repas. La posologie est de 1 comprimé de 200 mg par jour, pendant 14 jours, puis 2 comprimés par jour.

Les principaux effets indésirables sont :

– la survenue d'éruptions cutanées dans les six premières semaines, pouvant être sévères (Stevens-Johnson) et justifier l'arrêt du traitement ;

– la survenue d'hépatite, de fièvre, de nausées, de vomissements, et de céphalées.

Il n'est pas recommandé si CD4 > 400/mm^3 chez les hommes et > 250/mm^3 chez les femmes en raison d'une majoration du risque d'hépato-toxicité. Il ne faut pas entreprendre un traitement simultané avec de l'abacavir.

Etravirine (ETV) (Intélence®)

– Un comprimé de 200 mg 2 fois par jour.

– La tolérance est bonne mais le recul limité.

Les inhibiteurs non nucléosidiques sont inactifs sur le VIH2 et le VIH1 du groupe O.

INHIBITEURS DE PROTÉASE

Ils ont en commun les effets secondaires :

– dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie ;

– troubles digestifs.

Atazanavir/ritonavir (Reyataz®/Norvir®)

– 300 mg/100 mg 1 fois par jour au cours du repas.

– L'atazanavir est responsable d'une hyperbilirubinémie non conjuguée et d'interactions médicamenteuses multiples (notamment avec les inhibiteurs de la pompe à protons).

Darunavir/ritonavir (Prézista®/Norvir®)

800 mg/100 mg 1 fois par jour ou 600 mg/100 mg 2 fois par jour.

Indinavir/ritonavir (Crixivan®/Norvir®)

– 400-600 mg/100 mg × 2 par jour.
– Risque de coliques néphrétiques.
– Nécessité d'une hydratation abondante.
– Effets rétinoïde-like (xérodermie, ongles incarnés).

Fosamprenavir/ritonavir (Telzir®/Norvir®)

– 700 mg/100 mg × 2 par jour.
– Risque d'éruption.

Lopinavir/ritonavir (Kalétra®)

– 400 mg/100 mg × 2 par jour.
– Troubles digestifs fréquents.

Saquinavir/ritonavir (Invirase®/Norvir®)

– 1 000 mg / 100 mg × 2 par jour.
– Risque d'allongement de l'espace QT.

Tipranavir/norvir (Aptivus®/Norvir®)

– 500 mg/200 mg × 2 par jour.

– Le tipranavir peut être responsable de cytolyse, d'interactions médicamenteuses multiples.

L'atazanavir/ritonavir, le daronavir/ritonavir ou le lopinavir/rotinavir sont utilisés préférentiellement comme antiprotéase d'une trithérapie de première intention.

INHIBITEUR DE FUSION

Enfuvirtide (T20) (Fuzéon®)

– 90 mg × 2 par jour sous-cutané.

– Possibilités de réactions au point d'injection, myalgies, pneumonies.

INHIBITEUR DE CCR5

Maraviroc (Celsentri®)

– 150 à 600 mg × 2 par jour.
– Il faut déterminer au préalable le tropisme de la souche virale pour le corécepteur CCR5.
– Dose à adapter en fonction des médicaments associés.

INHIBITEUR D'INTÉGRASE

Raltégravir (Isentress®)

– 400 mg × 2 par jour.
– Bonne tolérance.
– À utiliser avec prudence en cas de co-administration avec de puissants inducteurs de l'UGT_1A_1.

INTERFÉRONS

Les interférons sont des protéines qui appartiennent à la famille des cytokines de bas poids moléculaire. En clinique, c'est l'interféron alpha qui a prouvé une certaine efficacité du fait de ses propriétés antivirale, immunomodulatrice et antiproliférative.

Il est utilisé sous forme recombinante : alpha-2a (Roféron-A®) ou alpha-2b (Introna®) en sous-cutané ou intramusculaire.

Les indications de l'AMM en dermatologie sont les suivantes.

• Le mélanome

– Soit au stade de tumeur primitive avec indice de Breslow supérieur à 1,5 mm. La posologie est alors de 3 millions d'unités 3 fois par semaine pendant 18 mois d'interféron alpha-2 recombinant.

– Soit au stade de récidive ganglionnaire loco-régionale. La posologie d'interféron alpha-2b est de 20 millions d'UI/m^2 en intraveineuse par jour pendant 1 mois, puis 10 millions d'UI/m^2 3 fois par semaine pendant 11 mois (indication actuellement controversée)

• La maladie de Kaposi au cours du sida

La posologie du traitement d'attaque est de l'ordre de 18 millions d'unités d'interféron alpha en sous-cutané par jour pendant 3 mois puis 3 fois par semaine. Pour obtenir une efficacité de ce traitement, il faut que les lymphocytes CD4 soient supérieurs à $250/mm^3$.

La maladie de Kaposi méditerranéenne n'est pas une indication officielle de l'interféron alpha, mais celui-ci peut être efficace à des doses plus faibles (9 millions UI/j sur 8 semaines).

• Le lymphome cutané T

L'interféron alpha-2a peut être efficace à des doses modérées (3 à 9 × 106 UI) essentiellement dans les lymphomes cutanés T épidermotropes.

• Le lymphome cutané B non épidermotrope

Il existe des observations isolées d'efficacité.

Hors AMM, l'interféron alpha s'est montré efficace en injection locale pour traiter des condylomes acuminés réfractaires, mais d'autres produits beaucoup moins coûteux appliqués localement peuvent avoir la même efficacité. Par voie parentérale, dans cette même indication, l'interféron ne donne pas de résultats probants.

L'interféron alpha a également l'AMM pour l'hépatite B chronique active, histologiquement prouvée, avec marqueurs de réplication et pour l'hépatite C chronique, histologiquement prouvée, avec élévation de l'ALAT et Ac anti-VHC positifs sans décompensation hépatique (associé à la ribavirine).

Les effets secondaires les plus fréquents sont :

– le syndrome grippal ;
– les myalgies ;
– les céphalées ;
– les arthralgies.

Ils s'estompent le plus souvent avec la prolongation du traitement. Se rencontrent aussi souvent : anorexie, amaigrissement, troubles digestifs, syndrome dépressif, des troubles du goût, du sommeil et un ralentissement moteur.

Il a été rapporté des troubles de la conduction cardiaque et des décompensations d'états cardiaques précaires.

Sur le plan biologique, on note neutropénie et thrombopénie fréquemment, et aussi : cytolyse, hépatite, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, hypothyroïdie.

TRAITEMENTS ANTIFONGIQUES

S. Goettmann et S. Belaïch

TRAITEMENTS ANTIFONGIQUES LOCAUX

Antifongiques locaux à spectre étroit

Ils sont peu utilisés.

Nystatine (Mycostatine®)

Antifongique local destiné exclusivement au traitement des candidoses oro-pharyngées (suspension).

N'est pas absorbé au niveau du tube digestif. Pas d'effet systémique.

Amphotéricine B (Fungizone®)

Antifongique réservé au traitement des candidoses buccales et digestives (suspension).

Pas d'absorption, pas d'effet systémique.

Tolnaftate (Sporiline®)

Actif sur les dermatophytes et le pityriasis versicolor ; disponible sous forme de lotion.

Antifongiques locaux à large spectre

Dérivés imidazolés (Tableau 40-II)

Ils sont les plus utilisés.

Ils possèdent tous un large spectre : dermatophytes, *Candida, Malassezia furfur, Corynebacterium minutissimum* (agent de l'érythrasma).

Ils sont très efficaces et donnent un taux élevé de guérison.

Leur tolérance est excellente.

Ils s'appliquent une à deux fois par jour en fonction des produits.

La durée du traitement dépend de la localisation de la mycose (2 à 4 semaines en moyenne).

Indications.

- Dermatophyties de la peau glabre.
- Intertrigos candidosiques dermatophytiques et érythrasma où les formes poudre, gel et lotion sont adaptées à ces lésions macérées.
- Teignes en association au traitement systémique.
- Pityriasis versicolor : lotion plus facile d'emploi.
- Certains périonyxis et onyxis à *Candida albicans*.
- Candidoses buccale et digestive (gel buccal).
- Vaginites candidosiques (ovules).

Ciclopyroxolamine (Mycoster®)

Molécule ayant un large spectre d'activité : dermatophytes, levures, *Malassezia furfur*, bactéries Gram positif (staphylocoque, streptocoque) et négatif (*E. coli, Proteus, Pseudomonas*).

Disponible sous forme de crème, lotion et solution filmogène destinée au traitement des onychomycoses.

Elle est principalement indiquée dans les dermatophyties de la peau glabre et des plis, le pityriasis versicolor, les candidoses cutanées, certains périonyxis et onyxis à *Candida*.

La solution filmogène (Mycoster® 8 %) est indiquée dans le traitement des onychomycoses, seule ou en association à un traitement systémique selon les formes cliniques (respect de la région lunulaire ou non).

Amorolfine (Locéryl®)

Antifongique de la classe des morpholines, actif sur les dermatophytes, les levures, le pityriasis versicolor et quelques moisissures.

Traitement topique exclusif : vernis filmogène destiné au traitement des onycholyses à dermatophytes et à *Candida*, en application une à deux fois par semaine, pouvant être utilisé en monothérapie en cas de respect de la lunule.

Terbinafine (Lamisil®)

Antifongique de la classe des allylamines actif sous forme de crème, surtout sur les dermatophytes.

ANTIFONGIQUES SYSTÉMIQUES

Amphotéricine B par voie veineuse

Indication thérapeutique révervée au traitement de certaines mycoses profondes et tropicales.

5-fluorocytosine (Ancotil®)

Indiquée dans le traitement des candidoses, des cryptococcoses disséminées et des chromomycoses.

Souvent prescrite en association en raison de l'acquisition fréquente de résistance.

Tableau 40-II **Imidazolés locaux.**

Bifonazole (Amycor®)	Crème, solution
Miconazole (Daktarin®)	Gel, lotion, poudre
Isoconazole (Fazol®)	Crème, poudre
Omoconazole (Fongamil®)	Crème, poudre, solution
Kétoconazole (Ketoderm®)	Crème, gel
Sulconazole (Myk®)	Crème, solution, poudre
Éconazole (Pevaryl®)	Lait, crème, spray poudre, spray lotion
Clotrimazole (Trimysten®)	Lotion crème
Tioconazole (Trosyd®)	Émulsion

Griséofulvine (Griséfuline®)

Antifongique dont le spectre d'activité est limité aux dermatophytes.

Administrée par voie orale, la Griséfuline® est absorbée plus facilement au cours d'un repas riche en graisse.

Le pic sérique est atteint en 3 heures environ et les couches superficielles de l'épiderme sont atteintes en une heure.

La Griséfuline® est métabolisée par le foie et excrétée sous forme inactive par le rein.

Posologie de 1 g par jour en moyenne chez l'adulte et de 15 mg/kg/j chez l'enfant.

Les effets secondaires sont : troubles digestifs, céphalées, vertiges, insomnies, éruptions cutanées nécessitant parfois l'arrêt du traitement. À noter également la possibilité d'une photo-sensibilité et de l'apparition d'une leucopénie dans les traitements au long cours.

Se méfier des interactions médicamenteuses avec le phénobarbital, les anticoagulants, la ciclosporine, les œstroprogestatifs.

Contre-indications : grossesse, porphyries, lupus érythémateux.

Surveillance du traitement : une numération de contrôle est nécessaire dans les traitements au long cours (plus de deux mois).

Indications : dermatophyties cutanées profuses, teignes.

Fluconazole (Triflucan®)

Imidazolé à large spectre, destiné surtout au traitement des levures : *Candida* et cryptocoques.

Il est indiqué dans le traitement de certaines mycoses profondes et le traitement des candidoses muqueuses en particulier au cours du sida.

Itraconazole (Sporanox®)

Spectre plus large que le kétoconazole. Meilleure activité sur dermatophytes. Risques de toxicité hépatique nettement moindres.

Indications. Aspergillose, histoplasmose (AMM)

Voriconazole (Vfend®) et Posaconazole (Noxafil®) sont réservés aux aspergilloses et mycoses profondes, réfractaires à l'amphotéricine et à l'itraconazole.

Allylamines : terbinafine (Lamisil®)

Très bonne activité sur les dermatophytes, moindre sur les levures.

Son indication essentielle à la posologie de 250 mg/j chez l'adulte est le traitement des onychomycoses à dermatophytes en raison de sa bonne pénétration dans la kératine unguéale. Elle est également prescrite dans les dermatophyties cutanées sévères ou résistant aux traitements antifongiques habituels.

Quelques effets secondaires ont été rapportés : troubles digestifs, réactions cutanées, neutropénie ou agranulocytose.

ANTIPALUDÉENS DE SYNTHÈSE

B. Crickx

Les antipaludéens de synthèse (APS) utilisés en dermatologie sont des dérivés de synthèse de la quinine : il s'agit des 4-amino-quinoléines découverts à partir du noyau quinoléique présent dans la quinine

– chloroquine (sulfate) : Nivaquine® cp à 100 mg ;
– hydroxychloroquine (sulfate) : Plaquénil® cp à 200 mg ;
– amodiaquine (chlorhydrate) : Flavoquine® cp à 200 mg.

Chloroquine (CH) et hydroxychloroquine (HCH) sont les deux molécules utilisées en médecine interne et en dermatologie.

CHLOROQUINE, HYDROXYCHLOROQUINE : PHARMACOLOGIE ET MÉCANISMES D'ACTION COMPARABLES (TABLEAUX 40-III ET 40-IV)

Tableau 40-III **Pharmacologie.**

Solubilité dans l'eau Absorption digestive rapide Taux plasmatique (tP) – pic : 8e-12e h (CH), 4e h (HCH) – taux stable vers 3e-4e semaine Concentration tissulaire élevée – tP × 6 000 à 20 000 (foie, muscles…) ; × 100 à 200 (épiderme) – mélanine de l'œil – rétention importante et excrétion lente Excrétion rénale

Tableau 40-IV **Mécanismes d'action.**

1. Liaison à l'ADN* inhibition d'où – activité antibactérienne – inhibition de la formation d'anticorps anti-ADN
2. Action immuno-suppressive à la fois humorale et cellulaire
3. Inhibition enzymatique
4. Action anti-inflammatoire
5. Effet photoprotecteur, résultante des effets biologiques sus-cités.
6. Action sur les lysosomes*
7. Action antiagrégante plaquettaire
8. Action antipaludéenne*

* Effet démontré aux doses thérapeutiques.

EFFETS SECONDAIRES EN RÈGLE DOSE-DÉPENDANTS

Leur fréquence a considérablement diminué avec la réduction des posologies depuis 30 ans (Tableau 40-V).

La rétinopathie est la complication la plus redoutée, puisqu'elle peut conduire à la cécité. Sa fréquence est faible et sa survenue semble corrélée avec la dose journalière plus qu'avec la dose totale d'APS reçue, la durée de traitement n'intervenant qu'en cas de posologie supérieure aux doses quotidiennes recommandées :

CH : 3,5 mg à 4 mg/kg/j
HCH : 6 à 6,5 mg/kg/j

Tableau 40-V **Effets secondaires des APS.**

1 – Cutanés • Prurit ~ 5 % • Pigmentation réversible lentement – 25 % si APS > 4 mois – gris bleuâtre – topographies électives : région prétibiale, lit unguéal, muqueuse buccale • Toxidermies, rares, polymorphes à type d'urticaire, éruption maculo-papuleuse, érythrodermie • Déclenchement d'un psoriasis pustuleux (fréquence ?)
2 – Oculaires Dépôts cornéens asymptomatiques, n'imposant pas l'arrêt du traitement Rétinopathies : – fréquence faible – redoutées car irréversibles – imposent l'arrêt du traitement et stratégie préventive de surveillance
3 – Neuromyopathie (en cas de traitement prolongé)
4 – Neuropsychiatriques : neurosensoriels, insomnies
5 – Cardiovasculaires : troubles conduction mortels si ingestions accidentelles massives (dose > 25 mg/kg en une prise)
6 – Hématologiques Leuconeutropénie, agranulocytose (exceptionnelle) Anémie hémolytique si déficit en G6-PD

Le dépistage précoce des anomalies du stade préclinique (perturbation fine de la vision des couleurs, anomalies discrètes du champ visuel) est indispensable puisqu'elles sont encore réversibles à l'arrêt du traitement. Il n'y a pas de consensus sur les tests les plus intéressants pour ce dépistage précoce : les uns ont proposé la grille d'Amsler, utilisable par le malade au domicile et ayant valeur d'alerte, les autres d'emblée des examens plus complexes (périmétrie recherchant un abaissement des seuils maculaires, exploration du champ visuel à l'aide de stimuli colorés ou exploration d'électrophysiologie oculaire). L'électrorétinogramme (ERG) est le plus utilisé. Il n'y a pas de parallélisme entre les divers tests qui ne sont pas demandés en routine, l'examen ophtalmologique clinique annuel étant essentiel.

La constatation d'une anomalie impose un contrôle complet un mois plus tard à confronter au bilan initial préthérapeutique pour ne pas accuser à tort et en excès les APS. Toute aggravation au contrôle justifie l'arrêt de l'APS. La stratégie de surveillance oculaire pour les prescriptions de longue durée est schématisée dans le tableau 40-VI.

L'utilisation des APS au cours de la grossesse a été longtemps controversée, l'effet tératogène suspecté n'étant pas confirmé. La grossesse n'est donc plus une contre-indication à la prise d'APS à doses modérées, surtout si l'indication thérapeutique est justifiée (prévention du paludisme, maladie lupique).

INDICATIONS EN DERMATOLOGIE

Lupus érythémateux (LE)

L'APS est actif sur les signes articulaires, l'atteinte cutanée (70 à 80 % de bons résultats), mais jamais sur les manifestations viscérales. Ses indications au cours du LE sont donc : a) les lésions cutanées discoïdes ou tumidus des LE chroniques surtout si leur nombre ou leur siège (cuir chevelu) rendent la corticothérapie locale difficile ; b) les manifestations cutanées des LE systémiques : l'APS est alors utilisé seul et/ou en association avec la corticothérapie générale.

Le traitement d'attaque (deux à trois mois) peut utiliser soit la CH soit l'HCH aux doses recommandées (*voir* Tableau 40-IV). Ces doses correspondent à la posologie moyenne de 200 mg pour CH et de 400 mg pour HCH. Au terme du premier mois, l'efficacité incomplète peut conduire à l'élévation transitoire des doses (CH 300 mg/j ; HCH : 600 mg/j) avant d'abandonner l'APS si l'échec reste patent.

La rémission obtenue, un traitement d'entretien est nécessaire à la dose de 100 à 200 mg deux fois par semaine. Le traitement peut même être interrompu l'hiver et repris dès les beaux jours.

Tableau 40-VI **Stratégie de prescription et de surveillance des APS.**

1 – Poser l'indication
2 – Éliminer une contre-indication (CI) • Rétinopathie préexistante • Déficit en G6-PD • Thésaurismoses congénitales ou acquises • Myasthénie • Insuffisance rénale • Hépatopathies } Contre-indications relatives • Sclérose en plaques } Contre-indications relatives
3 – Bilan préthérapeutique • Examen ophtalmologique complet (fond d'œil, acuité visuelle, champ visuel, vision couleurs) • G6-PD si sujet à risque • NFS, bilan hépatique et rénal
4 – Prescription aux doses recommandées en traitement d'attaque (seuil oculo-toxique) • CH : 3,5-4 mg/kg/j • HCH : 6-6,5 mg/kg/j
5 – Surveillance sous traitement : • Examen clinique • NFS • OPH (examen complet, ERG) } Tous les 6 mois si prescription de longue durée

Les APS ont une action purement suspensive et les lésions cutanées lupiques peuvent rechuter à l'arrêt du traitement. Elles sont en règle générale contrôlées par la reprise de l'APS mais certaines peuvent un jour « échapper » à l'APS initial, son remplacement par un autre antimalarique méritant d'être tenté avant de choisir une autre thérapeutique.

Dermatomyosites

Les APS ont été proposées dans le traitement des dermatomyosites à expression cutanée pure avec quelques succès isolés.

Sarcoïdose cutanée

Bien que cette indication n'ait pas fait l'objet d'études contrôlées, les APS peuvent être responsables en quatre à six semaines de la guérison de sarcoïdes cutanées jusque-là chroniques et évolutifs. Même si les résultats sont inconstants et sans que l'on puisse prévoir les bons répondeurs, cette thérapeutique mérite d'être tentée lorsqu'il n'existe aucune justification à la corticothérapie générale.

Photodermatoses

• Les APS sont d'efficacité nette dans les lucites idiopathiques, l'urticaire solaire, l'hydroa vacciniforme. Leur utilité est nulle dans le prurigo actinique et les photo-sensibilisations rémanentes, notamment les pseudo-lymphomes à type d'actino-réticulose.

• Porphyrie cutanée tardive : les APS peuvent induire une rémission à la fois clinique et biochimique au cours de la PCT. Il y aurait formation de complexes hydrosolubles avec les porphyrines hépatiques permettant un accroissement de leur excrétion urinaire.

L'emploi des APS a été longtemps remis en cause en raison de la survenue d'effets secondaires sévères lorsque les doses d'APS étaient importantes, qu'il s'agisse d'hyperthermie, de douleurs abdominales, d'aggravation des tests hépatiques avec nécrose hépatique centrolobulaire, d'élimination trop brutale des porphyrines urinaires. En revanche la tolérance semble maintenant excellente avec des posologies plus faibles et plus espacées : chloroquine 100 à 300 mg par semaine en administration sur des périodes de trois à dix-huit mois. Globalement les APS sont donc presque aussi efficaces que les saignées classiques, avec l'avantage de leur caractère moins contraignant et de l'absence de contre-indication en cas d'anémie, d'insuffisance cardiaque ou respiratoire. Saignées et APS ont d'ailleurs été proposés en association selon le schéma suivant : une à quatre soustractions sanguines de 300 ml les 6 à 8 premières semaines avant d'administrer l'APS selon le schéma sus-cité.

CORTICOTHÉRAPIE LOCALE

S. Goettmann et S. Belaïch

La corticothérapie locale est une thérapeutique majeure et couramment utilisée en dermatologie.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DES DERMOCORTICOÏDES

• Activité anti-inflammatoire non spécifique : blocage des différents stades de l'inflammation avec vasoconstriction dont l'intensité est utilisée in vitro pour apprécier la puissance du dermocorticoïde.

• Activité antimitotique avec inhibition de la multiplication cellulaire de l'épiderme et du derme.

• Activité antisynthétique : inhibition de la synthèse de l'ADN, dépression de la mélanogenèse, de la synthèse de fibres de collagène, de fibres élastiques…

• Activité immuno-suppressive tant cellulaire qu'humorale.

PHARMACOCINÉTIQUE

Après application d'un dermocorticoïde, la couche cornée sert de réservoir et assure un passage continu et prolongé de la molécule dans le derme. Les facteurs influençant le passage de la barrière cutanée sont :

– la puissance du dermocorticoïde ;
– le véhicule (excipient aqueux ou huileux) ;
– la surface de peau traitée ;
– l'épaisseur de la peau variable suivant les régions du corps et selon l'âge ;
– une éventuelle occlusion (naturelle par exemple au niveau des plis ou volontaire par application de pansement ou de gants).

Le phénomène de tachyphylaxie est à connaître : la répétition des applications entraîne une diminution de l'efficacité avec diminution de l'effet vasoconstricteur et une majoration de risques d'effets secondaires. Il est strictement inutile, voire dangereux, d'appliquer plus de deux fois par jour un dermocorticoïde.

CLASSIFICATION DES DERMOCORTICOÏDES

Les dermocorticoïdes possèdent une structure de base commune aux dérivés hémi-synthétiques de l'hydrocortisone ; ils diffèrent par les différents radicaux.

Il existe 4 classes de dermocorticoïdes définies en fonction de l'intensité de leur activité : classe I, classe II, classe III, classe IV (Tableau 40-VII). La classification française est inverse de la classification internationale.

La classe d'un dermocorticoïde dépend de sa puissance d'activité (définie in vitro par le test de vasoconstriction). Cette activité vasoconstrictrice, donc l'intensité du produit, dépend de la molécule, mais aussi de la forme galénique, certaines formes galéniques comme les pommades augmentant l'absorption cutanée du principe actif.

Tableau 40-VII **Classification des dermocorticoïdes.**

	Principe actif	Spécialité	Forme galénique
Classe I Très forte	Propionate de clobétasol Dipropionate de bêtaméthasone dans propylène glycol	Dermoval® Diprolène®	Crème, gel Pommade, crème
Classe II Forte	Dipropionate de bêtaméthasone Dipropionate de bêtaméthasone + acide salicylique Fluticasone Valérate de bêtaméthasone 0,1 % Diflucortolone Butyrate d'hydrocortisone (non gluco)	Diprosone® Diprosalic® Flixovate® Betneval® Nerisone® Locoïd®	Pommade, crème, lotion Pommade Crème Lotion Pommade, crème Crème, pommade, lotion Pommade Crème Pommade Crème Lotion
Classe III Modérée	Valérate de bêtaméthasone 0,05 % Désonide	Célestoderm Relais® Locapred® Tridesonit®	Crème Crème
Classe IV	Hydrocortisone	Hydracort®	Crème

INDICATIONS DES DERMOCORTICOÏDES

Les indications sont multiples. Les dermocorticoïdes représentent une thérapeutique de choix dans :

– l'eczéma de contact et la dermatite atopique ;

– le lichen plan ; les lichénifications et les névrodermites.

Les dermocorticoïdes sont un des traitements envisageables dans de nombreuses autres dermatoses en particulier psoriasis, lupus érythémateux chronique, kératodermie palmoplantaire, certaines toxidermies, sarcoïdose cutanée, sclérodermie en plaques, lichen scléro-atrophique vulvaire, pelade….

La pemphigoïde bulleuse est maintenant traitée par dermocorticoïdes en première intention.

CONTRE-INDICATIONS DES DERMOCORTICOÏDES

• Les dermatoses infectieuses :
– bactériennes (impétigo, folliculite, pyodermite) ;
– virales (zona, herpès) ;
– mycosiques (candidose ou dermatophytie) ;
– parasitaires (gale).
• Acné
• Rosacée
• Érythème fessier du nourrisson

EFFETS SECONDAIRES DES DERMOCORTICOÏDES

Complications locales

• Atrophie cutanée (peau fine, brillante avec visualisation du réseau vasculaire, télangiectasies, purpura ecchymotique, vergetures). L'atrophie cutanée régresse progressivement à l'arrêt du dermocorticoïde mais de façon inconstante.
• Retard de cicatrisation.
• Troubles de la pigmentation avec achromie.
• Possibilité d'hypertrichose sur la zone d'application.
• Acné cortisonique très monomorphe faite de papules érythémateuses inflammatoires régressant à l'arrêt du traitement.
• Dermite péri-orale en cas d'applications répétées de dermocorticoïdes sur le visage.
• Granulome glutéal infantile consécutif à l'application de dermocorticoïdes sur la région fessière des nourrissons (éruption nodulaire faite de nodules bruns violacés).
• Allergie de contact toujours possible en raison de la présence d'un excipient ; le tableau est souvent abâtardi compte tenu de l'activité anti-inflammatoire du dermocorticoïde.
• Aggravation d'une dermatose infectée
• Effet rebond, l'arrêt trop brutal du traitement entraînant une réapparition de la dermatose et imposant impérativement l'espacement progressif des applications ou l'utilisation d'un dermocorticoïde moins puissant.

Complications générales

Ce sont les mêmes que celles de la corticothérapie générale.

Elles sont rares, se rencontrent en cas d'utilisation trop fréquente ou trop prolongée d'un produit puissant sur de grandes surfaces de peau

lésée, responsable donc d'une absorption systémique importante. Ces complications générales sont très rares chez l'adulte et incitent grandement à la prudence chez l'enfant chez qui la peau est très fine, le rapport surface cutanée sur poids élevé.

RÈGLES DE PRESCRIPTION D'UN DERMOCORTICOÏDE

Porter un diagnostic précis et porter l'indication d'une corticothérapie locale.

Choisir la classe du dermocorticoïde en fonction de la dermatose, la localisation de cette dernière et l'âge. En effet, si une plaque de lichénification peut être traitée par un dermocorticoïde de classe I, une dermatose aiguë comme un eczéma aigu justifiera plutôt l'emploi d'un dermocorticoïde de classe II, voire III, chez l'enfant. Dans les zones de peau fine (visage, paupières), les plis (par l'effet occlusif naturel de ces régions), il ne faut pas employer une corticothérapie locale avec un dermocorticoïde de classe I, ou avec un dermocorticoïde de classe II pendant un temps trop prolongé. Enfin, l'âge est important à considérer, la peau étant bien sûr beaucoup plus fine chez l'enfant et chez le vieillard.

Le choix de la forme galénique dépendra du type de dermatose et de sa localisation. Les lésions épaisses, chroniques, peuvent bénéficier de l'application de pommade ; bien au contraire, les dermatoses aiguës suintantes avec rupture de la barrière cutanée seront traitées par des crèmes ou des lotions. Les gels sont particulièrement adaptés au traitement des régions pileuses. Les pommades ne sont pas indiquées dans les dermatoses des plis en raison du phénomène d'occlusion naturelle présent dans ces régions. Elles sont utiles pour les lésions sèches érythémato-squameuses.

L'ordonnance sera claire et précise. Le traitement d'attaque comportera une à deux applications par jour. Ces applications seront progressivement espacées ou le dermocorticoïde relayé par un dermocorticoïde de classe plus faible. L'arrêt progressif est fondamental pour éviter l'effet rebond. Il est souhaitable de mentionner le nombre de tubes nécessaires et leur contenance (10-15 g ou 30 g) ainsi que d'écrire la mention « ne pas renouveler » pour éviter les traitements prolongés de façon injustifiée.

L'information du patient est très importante : l'ordonnance est personnelle. On expliquera le danger potentiel en cas de non-respect de la prescription, en particulier l'explication de l'effet rebond et on indiquera au patient l'inutilité d'appliquer de grandes quantités de produit sur la peau concernée (pour un adulte, 20 g sont nécessaires pour un corps entier ; donc 10 g pour l'équivalent d'un hémicorps, etc.).

En cas de risque de surinfection de la dermatose, il est indispensable d'associer un traitement antiseptique (par exemple, l'eczéma en phase suintante).

Les préparations contenant un corticoïde en association à un antifongique et ou à un antibactérien sont à proscrire. L'association d'un corticoïde avec un kératolytique (par exemple, acide salicylique) peut être utile dans certaines dermatoses très squameuses comme le psoriasis (par exemple, Diprosalic®).

CORTICOTHERAPIE GÉNÉRALE

L. Dehen

La corticothérapie générale a modifié le pronostic de nombreuses affections pour lesquelles elle constitue une thérapeutique irremplaçable. Administrée à doses élevées et/ou prolongées, elle expose néanmoins à de nombreuses complications, ce qui souligne la nécessité de choisir avec discernement ses indications et d'en connaître les règles de prescription.

INDICATIONS

Les principales indications en dermatologie sont les pathologies inflammatoires sévères et dysimmunitaires :

– lupus érythémateux systémique en poussée ;
– dermatopolymyosites ;
– sclérodermie œdémateuse ;
– dermatoses bulleuses auto-immunes : pemphigus et pemphigoïde bulleuse ;
– sarcoïdose sévère ;
– lichen plan étendu, syndrome de Sweet ;
– vascularites: périartérite noueuse, maladie de Behçet, polychondrite atrophiante, granulomatose de Wegener, maladie de Horton ;
– urticaire aiguë avec angio-œdème.

CONTRE-INDICATIONS

Il n'existe pas de contre-indication absolue à une corticothérapie impérative, mais il existe des obstacles à dépister et à traiter de façon parallèle : hypertension artérielle, diabète, ulcère gastro-duodénal

évolutif, trouble psychiatrique, processus infectieux évolutif ou latent (tuberculose, anguillulose).

CHOIX DU CORTICOÏDE ET MODE D'ADMINISTRATION

• La prednisone (Cortancyl®) est le corticoïde de référence. Les comprimés sont dosés à 1, 5 et 20 mg. Les autres corticoïdes, moins utilisés, ont une activité anti-inflammatoire parfois égale mais souvent différente. Les principales classes et équivalences sont présentées dans le tableau 40-VIII. La posologie varie d'une indication à l'autre. Dans les pathologies inflammatoires de l'adulte, elle est habituellement de 1 mg/kg/j. La durée du traitement dépend de l'indication et de la réponse thérapeutique.

• En traitement d'attaque, la prise orale est unique et quotidienne, le matin à 8 heures limitant ainsi la frénation hypothalamo-hypophysaire. Parfois, la dose est fractionnée en deux prises pour obtenir une action anti-inflammatoire plus puissante. Le traitement à jour alterné, posologie double de la dose quotidienne requise donnée un jour sur deux, est souvent utilisé en pédiatrie en traitement d'entretien des affections qui nécessitent un traitement prolongé. Ce mode d'administration limite le freinage de l'axe corticotrope, le retard de croissance, l'aspect cushingoïde et le risque infectieux.

Dès que la maladie est contrôlée, en général après 1 à 2 mois de traitement d'attaque, la posologie est réduite progressivement par paliers en fonction de la maladie, classiquement 10 % tous les 10 jours. La diminution trop rapide du traitement expose au phénomène de rechute ou rebond qui nécessite une reprise à une posologie souvent bien supérieure ou à l'introduction d'un autre traitement immunosuppresseur dit d'« épargne cortisonique ».

Lorsque la posologie atteint 5 mg/jour on peut réaliser un test au Synacthène pour tester l'axe hypothalamo-hypophysaire : si le taux de cortisol plasmatique est inférieur à 20 µ/100 ml, un traitement substitutif par hydrocortisone (20 à 30 mg/j) devra être prescrit. Cependant, ces tests n'explorent pas convenablement la réponse au stress et pendant 2 ans, le patient demeure exposé à une insuffisance surrénale aiguë en cas de stress, même mineur.

• Les injections intraveineuses, bolus ou assaut de méthylprednisone sont réservés à des pathologies évolutives mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel d'un organe et nécessitant un contrôle rapide. L'administration de 500 à 1 000 mg de méthylprednisone dans du sérum physiologique est réalisée 3 jours de suite, perfusés pendant 1 à 2 heures. Ils nécessitent une hospitalisation et un monitoring strict (recherche de foyers infectieux, kaliémie, ECG).

Tableau 40-VIII **Principaux corticoïdes disponibles et équivalences.**

	Spécialités	Doses équivalentes à 5 mg de prednisone
Hydrocortisone	Hydrocortisone®	20
Prednisone Prednisolone	Cortancyl® Solupred®	5 5
Méthylprednisolone	Solumédrol® Médrol® Méthylprednisolone®	4
Triamcinolone	Triamcinolone®	4
Déxaméthasone	Dectancyl®	0,75
Bétaméthasone	Célestène® Betnésol®	0,75

TRAITEMENTS ADJUVANTS

Ils sont indispensables pour les traitements de plus d'un mois à doses supérieures à 15 mg/jour. Ils ont pour but de prévenir certaines complications de la corticothérapie au long cours :

– régime sans sel (2 à 4 g/j) pour des posologies supérieures à 15 mg/jour mais aussi en fonction des comorbidités (HTA, pathologie cardiaque) pour lutter contre la rétention hydrosodée, les œdèmes et l'hypertension artérielle ;

– régime pauvre en hydrates de carbone, excluant les sucres d'absorption rapide, pour limiter le risque d'apparition de diabète et la prise de poids ;

– supplémentation potassique : non systématique, elle est fonction de la kaliémie ;

– supplémentation calcique (1 g/j) associée à 800 UI/j de 25 OH vitamine D pour lutter contre l'ostéoporose ;

– diphosphonates en cas d'ostéopénie à la densitomètrie osseuse : dans les corticothérapies de durée supérieure à 3 mois, en prévention de la perte osseuse.

En fonction du terrain :

– antihypertenseur en cas d'hypertension artérielle ;

– antiulcéreux type anti-H2 ou inhibiteur de la pompe à protons en cas d'ulcère évolutif ;

– régime hypocalorique et activité physique en cas de surcharge pondérale ;

– déparasitage systématique chez tout patient ayant séjourné en Afrique ou aux Antilles ;

– insuline à adapter ou à débuter en cas de diabète.

SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Parallèlement à la surveillance de l'efficacité du traitement sur la maladie, il est nécessaire d'établir une surveillance du traitement. Elle comporte cliniquement : le poids, la tension artérielle, l'état psychique, cutané, digestif, musculaire et ostéoarticulaire. Sur le plan biologique, le bilan mensuel, si les posologies sont élevées, comprend : glycémie, ionogramme sanguin, hémogramme, éventuellement cholestérolémie et triglycéridémie et les marqueurs biologiques de la maladie traitée. Une ostéodensitométrie au début et à 6 mois de traitement. Un examen ophtalmologique doit être réalisé en cas de corticothérapie prolongée.

L'éducation, la coopération établie avec le patient est le garant indispensable du bon déroulement du traitement. Le malade doit être informé de l'importance des mesures diététiques imposées et du danger de l'arrêt brutal du traitement.

COMPLICATIONS

Elles dépendent de la posologie quotidienne, de la dose totale et de la durée du traitement, mais aussi du terrain. Certaines sont prévisibles liées à l'action pharmacologique recherchée du corticoïde, d'autres en sont indépendantes et imprévisibles.

Hypercorticisme iatrogène

+ complications métaboliques :

– rétention hydrosodée : responsable de prise de poids, œdèmes déclives et hypertension artérielle ;

– diabète : cortico-induit ou majoré avec passage fréquent à l'insulino-dépendance chez le diabétique non insulino-dépendant. Il est généralement réversible, plus ou moins rapidement à l'arrêt du traitement ;

– déplétion potassique : non systématique, souvent bien compensée par une alimentation normale ;

– hyperlipidémie, hypercatabolisme protidique.

+ syndrome cushingoïde : obésité faciotronculaire.

+ complications cutanées : folliculite, acné, vergetures, érythrose, purpura, ecchymoses, atrophie cutanée, trouble de la pilosité.

+ complications osseuses : ostéoporose, ostéonécrose aseptique notamment de la tête fémorale, retard de croissance chez l'enfant chez qui on préconise la corticothérapie alternée un jour sur deux.

+ troubles musculaires à type de myopathie rhizomélique symétrique responsable d'amyotrophie et de déficit.

Complications digestives

Il peut s'agir d'ulcérations gastro-duodénales, œsophagiennes ou intestinales, de perforations coliques notamment diverticulaires responsables d'hémorragies digestives et de péritonites développées à bas bruit.

Ces complications imprévisibles de délai de survenue variable sont source de mortalité. L'absence de corrélation entre l'intensité des symptômes cliniques et la sévérité des lésions endoscopiques doit conduire à une exploration facile en cas de troubles digestifs mineurs ou de chute du taux d'hémoglobine.

Complications infectieuses

Elles sont une cause importante de décès au cours des corticothérapies prolongées. Elles sont liées à l'effet immunosuppresseur recherché des corticoïdes. Leur symptomatologie est trompeuse souvent abâtardie. Les germes sont banals ou opportunistes, toutes les infections bactériennes, virales, fongiques, parasitaires pouvant être en cause. Par ailleurs, une attention particulière doit être accordée au problème de la tuberculose et de l'anguillulose avant la mise en route de toute corticothérapie générale.

Complications neuropsychiques

Elles sont très variées et imprévisibles : irritabilité, euphorie, dépression, insomnie, parfois troubles psychotiques : délire, hallucinations, état maniaque. Elles surviennent surtout à des posologies élevées en début de traitement. Le rôle du terrain psychiatrique sous-jacent reste controversé. La thérapeutique consiste à diminuer les doses et à prescrire un neuroleptique.

Complications oculaires

La cataracte sous-capsulaire postérieure est une complication fréquente pour des doses totales cumulées élevées. Le glaucome est plus rare, mais expose au risque de cécité. L'examen à la lampe à fente et la prise de la tension oculaire les dépistent.

Insuffisance surrénale aiguë

L'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par les glucocorticoïdes explique ce risque lors du sevrage ou lors d'un stress. Ce freinage est d'autant plus net que l'activité de l'anti-inflammatoire du corticoïde est puissante, que la dose est élevée et répartie en deux prises quotidiennes. Le risque d'insuffisance surrénale aiguë justifie les modalités du sevrage (cf. supra) et l'administration d'une supplémentation

de cortisone en cas de stress infectieux ou chirurgical, chez tout patient, corticothérapé de longue date et même théoriquement, dans les 2 ans qui suivent le sevrage.

INTERFÉRENCES MÉDICAMENTEUSES

Elles sont nombreuses et de mécanisme variés : soit interférence vraie par diminution de l'absorption, induction enzymatique, modification du métabolisme, modification de la biodisponibilité plasmatique, soit par effet de synergie avec un ou plusieurs des effets indésirables des corticoïdes. Le risque est soit une potentialisation, soit une diminution de leurs effets. Les principaux médicaments concernés sont : les inducteurs enzymatiques (anticonvulsivants, rifampicine), les antiacides, les AVK, l'isoniazide, la cholestyramine, le lithium, les contraceptifs oraux, la ciclosporine, certains antiarythmiques, les digitaliques, les diurétiques hypokaliémiants, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'aspirine.

En conclusion, la corticothérapie générale est une arme thérapeutique majeure, indispensable dans le traitement de certaines affections dermatologiques graves. Les effets secondaires importants doivent imposer la restriction de ses indications. Cependant, si l'indication est bien posée, la corticothérapie doit être prescrite à une posologie suffisante et prolongée le temps nécessaire, attitude qui garantit son efficacité et doit être associée à des mesures d'accompagnement et de surveillance qui optimisent sa tolérance.

RÉTINOÏDES

S. Belaïch et J. Di Lucca-Chrisment

Les rétinoïdes sont utilisés en dermatologie sous deux formes : orale et topique.

RÉTINOÏDES ORAUX EN DERMATOLOGIE

Ce sont essentiellement les rétinoïdes de synthèse qui sont employés, remplaçant les rétinoïdes naturels, abandonnés en raison de leur toxicité (hypervitaminose A). Ils ont été obtenus en modifiant l'un des groupements terminaux de l'acide rétinoïque.

Quatre rétinoïdes sont utilisés :

– l'isotrétinoïne ou acide rétinoïque 13 cis (Contracné®, Procuta®, Curacné®, ïsotrétinoïne) ;

– l'étretinate (Tigason®) aujourd'hui remplacé en France par l'acitrétine (Soriatane®) ;

– l'alitrétinoïne (Toctino®) ;

– le bexarotène (Targretin®).

Isotretinoïne

Cette molécule représente aujourd'hui le traitement majeur et irremplaçable des acnés sévères. Elle est prescrite dans l'acné nodulo-kystique, l'acné sévère résistante à un traitement médical bien conduit sur 3 mois, l'acné conglobata, l'acné fulminans. Sa posologie est de 0,50 à 1 mg/kg pour une dose cumulée de 150 à 180 mg/kg. Pour ses règles de prescription, se reporter au Chapitre 26.

Acitrétine

Sans effet sur l'acné, elle est utilisée dans le psoriasis, le lichen plan et les génodermatoses caractérisées par un trouble de la kératinisation (icthyose héréditaire, kératodermie palmoplantaire, maladie de Darier, Pityriasis Rubra Pilaire, porokératoses). La posologie est de 0,5 mg/kg/j dans le psoriasis et le lichen plan et jusqu'à 1 mg/kg/j dans les autres indications. Sa tératogénicité en limite la prescription.

Alitrétinoïne

Cette molécule trouve son indication dans l'eczéma chronique sévère des mains ne répondant pas aux dermocorticoïdes puissants. La posologie est de 10 à 30 mg par jour pendant 3 à 6 mois.

Bexarotène

Cette molécule trouve son indication dans le traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes au stade avancé et réfractaires au minimum à un traitement systémique.

Effets secondaires des rétinoïdes oraux

L'emploi de cette classe de médicaments est limité par la possibilité d'effets secondaires parfois importants pouvant conduire à l'arrêt du traitement. L'effet majeur est représenté par la tératogénécité du médicament qui impose une contraception efficace chez la femme en période d'activité génitale, quelle que soit la posologie prescrite, contraception qui doit être débutée 4 semaines avant l'introduction et poursuivie 2 ans

après l'arrêt du traitement par acitrétine, un mois après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne et alitrétinoïne car ces rétinoïdes ont une demi-vie beaucoup plus courte.

Les autres effets secondaires sont rappelés dans le tableau 40-IX.

Il faut souligner le caractère inéluctable de la cheilite qui est un témoin de l'activité du médicament et d'autre part le caractère dose dépendant des effets indésirables, à l'exception de la tératogénécité. Il faut insister sur le syndrome d'hyperostose diffuse idiopathique qui traduit l'hypervitaminose A chronique et doit être régulièrement évaluée lors de traitements de longue durée (scintigraphies, radiographies). En ce qui concerne le retentissement biologique, il est indispensable d'effectuer régulièrement des dosages des lipides sanguins et des enzymes hépatiques.

Tableau 40-IX **Effets secondaires des rétinoïdes oraux.**

Cutanéo-muqueux	Tératogènes
Cheilite Xérose Érythème facial Prurit Desquamation palmo-plantaire Conjonctivite Sécheresse buccale Sécheresse oculaire Épistaxis Chute de cheveux Paronychie Amincissement de la tablette unguéale	Avortement spontané Anomalies morphologiques
Rhumatologiques	**Neurologiques**
Arthralgies Myalgies Douleurs osseuses Hyperostoses	Céphalées Vision floue ou baisse vision crépusculaire Opacité cornéenne
Biologiques	
Triglycérides ↗ Cholestérol ↗ ALAT/ASAT ↗ CPK ↗	GB et GR ↘ } Bexarotène Plaquettes ↘ } Fonction thyroïdienne

RÉTINOÏDES TOPIQUES

La trétinoïne, rétinoïde naturel, est la plus utilisée. Elle est commercialisée sous la forme galénique d'un gel à 0,025 ou 0,05 % (Effederm®, Locacid®, Retacnyl®, Retin A®, Ketrel®, Erylik® [mélange de trétinoïne et d'érythromycine]).

Son indication initiale et essentielle est le traitement de l'acné, principalement de type rétentionnel. La trétinoïne agissant sur la kératinisation anormale de l'infundibulum pilaire entraîne une irritation en début de traitement qui le plus souvent s'atténue au bout de quelques semaines. Cela justifie sa prescription tri-hebdomadaire le premier mois, puis quotidienne ensuite.

Ce topique rétinoïde a secondairement été proposé dans la prévention du photovieillissement cutané avec pour beaucoup d'auteurs une certaine efficacité, sous forme de gel à 0, 025 ou 0, 005 % selon le type de peau.

L'isotrétinoïne (gel Roaccutane®) a les mêmes indications que la trétinoïne.

L'adapalène (Differine®) analogue synthétique de l'acide rétinoïque, a une action comparable à celle de la trétinoïne dans l'acné modérée avec moins d'effets d'irritation.

Le rétinaldéhyde (Ystheal®) à la concentration de 0,5 % a été proposée dans le traitement du vieillissement cutané.

Le tazarotène (Zorac®) est utilisé dans les formes limitées du psoriasis avec des résultats variables.

IMMUNOMODULATEURS-IMMUNOSUPPRESSEURS-ANTIMITOTIQUES EN DERMATOLOGIE

B. Crickx et S. Belaïch

Ce chapitre envisage, de façon très pratique, les conditions de prescription et de suivi tant pour des topiques que des molécules administrées par voie systémique.

THÉRAPEUTIQUES LOCALES

Tacrolimus (Protopic®)

Présentation : sous forme de pommade à 0,03% (enfant à partir de 2 ans) et pommade à 0,1 % (adultes et adolescents de 16 ans et plus).

Il s'agit d'un inhibiteur de la calcineurine.

Indications : dermatite atopique modérée à sévère si intolérance ou échec aux dermocorticoïdes. La prescription peut se faire en poussée ou en traitement d'entretien.

Contre-indications : certaines sont permanentes comme les déficits immunitaires congénitaux ou acquis, les traitements immunosuppresseurs associés, la grossesse et l'allaitement.

D'autres sont transitoires, comme les infections cutanées microbiennes ou virales, notamment herpèsvirus ainsi que l'exposition aux ultraviolets.

Effets secondaires : sensation initiale de brûlure et intolérance à l'alcool.

Modalités de prescription : elles se font sur une ordonnance d'exception avec une prescription réservée aux dermatologues et aux pédiatres. Les prescriptions se font en cures courtes ou en traitement au long cours intermittent à raison de 1 à 2 applications par jour avant d'espacer la fréquence. La pommade n'est jamais appliquée sous occlusion. Il faut respecter un délai de deux heures entre l'application de Protopic® et un émollient. La prudence doit être de mise en cas de surface cutanée étendue à traiter.

Il n'y a pas d'interférences médicamenteuses.

Imiquimod (Aldara®)

Présentation : crème à 5 % en sachet de 250 mg à usage unique, boîte de 12.

Il s'agit d'un modificateur de la réponse immunitaire.

Indications : traitements topiques des condylomes externes de l'adulte, et des carcinomes basocellulaires superficiels de l'adulte, des kératoses actiniques typiques chez l'adulte immunocompétent, s'il y a contre-indication ou intolérance/échec des autres traitements.

Contre-indications : il est contre-indiqué chez l'enfant et le transplanté. L'application ne doit pas se faire en peau lésée ni pour les condylomes internes.

Effets secondaires : ils sont à type de réaction inflammatoire locale et de signes pseudo grippaux parfois. La grossesse est une contre-indication relative.

Modalités de prescription

• Condylomes : 3 fois/semaine avant le coucher pour une durée de contact de 8 h et une durée maximale de 16 semaines, soit 4 mois.

• Carcinomes basocellulaires : application 5 fois/semaine avant le coucher pour un contact d'environ 8 h en appliquant 1 cm autour de la tumeur, pour une durée de 8 semaines, soit 2 mois.

• Kératoses actiniques : application 4 fois/semaine, sur 4 semaines, sans dépasser 1 sachet par application ; l'interruption peut être nécessaire en cas de réaction inflammatoire locale.

Dans tous les cas, il faut enlever la crème à l'eau et au savon doux mais pas en se douchant. Les sachets sont non réutilisables après ouverture. Le traitement ne doit jamais être appliqué sous occlusion.

Fluorouracile (Efudix®)

Présentation : crème à 5 %.

Indications : il s'agit d'un antimitotique autorisé dans le traitement des kératoses actiniques, des carcinomes épidermoïdes in situ ou de la maladie de Bowen si la chirurgie est impossible mais dans ce cas le contrôle de la guérison est exigé.

Contre-indications : grossesse, allaitement ; il convient de ne pas utiliser cet antimitotique si la surface à traiter dépasse 20 × 20 cm.

Effets secondaires : il s'agit de réactions locales, à type de brûlures, douleurs et érosions ou ulcérations irritatives.

Modalités de prescription : l'application ne peut se faire qu'après vérification du diagnostic et sous forme d'une prescription 1 à 2 fois/jour, en couche mince, uniquement sur la peau lésée pendant 3 à 4 semaines. L'application est responsable d'une réaction inflammatoire qui peut être simple à plus sévère, aboutissant à la destruction de la lésion d'où érosion/ulcération, voire nécrose avant la ré-épithélialisation. De ce fait, la fréquence d'application est adaptée à la réaction inflammatoire. Elle est plus volontiers d'une fois par jour, voire moins. Il convient d'éviter tout contact avec les muqueuses et le soleil.

Chlorméthine (Caryolysine®), carmustine (Bicnu®)

Ces traitements locaux occupent une place prépondérante dans la prise en charge des lymphomes T cutanés épidermotropes au stade précoce. Néanmoins, depuis 3 ans, il existe une impossibilité d'obtention de la Caryolysine® remplacée par le Bicnu® jusqu'à la résolution des problèmes industriels.

• **Chlorméthine (Caryolysine®)**

Présentation : flacon de 10 mg de Caryolysine® (2 ml) à diluer dans 50 ml d'eau du robinet (ou dans son solvant additionné dans ce cas de 40 ml d'eau du robinet) immédiatement avant utilisation.

Il s'agit d'un cytostatique anticancéreux ; immunosuppresseur.

Indications : traitement du mycosis fongoïde. Antérieurement, cet agent cytostatique était utilisé pour le traitement local du psoriasis de l'adulte : cette indication a disparu avec les nouvelles thérapeutiques disponibles.

Contre-indications : hypersensibilité à la molécule qui survient dans près de 20 à 30 % des prescriptions. L'utilisation est déconseillée durant la grossesse et l'allaitement.

Effets secondaires : l'intolérance cutanée est le facteur limitant majeur, se manifestant sous la forme d'un érythème prurigineux. Il apparaît pendant le premier trimestre de traitement. La sensibilisation vraie motive l'arrêt définitif du traitement. En revanche, la simple xérose cutanée doit être prévenue par la prescription d'émollient. Il n'y a pas de retentissement médullaire de la Caryolysine® en application percutanée. L'apparition d'une hyperpigmentation et/ou de télangiectasies sur les zones traitées est fréquente.

Modalités de prescription : les applications doivent se faire dans un local aéré avec une protection par gants en vinyle de la solution diluée. Le visage, les plis et les organes génitaux ne seront traités que si nécessaire. On laisse sécher au moins 5 minutes avant de se rhabiller et on ne se lave pas dans les 3 heures suivant l'application. La Caryolysine® était normalement disponible en officine de ville puis en pharmacie hospitalière en raison de la restriction de disponibilité. Au domicile, la solution de Caryolysine® restante doit être neutralisée avec de l'eau de Javel pure avant d'être jetée.

• **Carmustine (Bicnu®)**

Ses modalités de préparation et dispensation sont plus complexes que celles de la Caryolysine®, d'où une délivrance hospitalière dans les hôpitaux ayant un service de dermatologie. La pharmacie hospitalière fournit habituellement le kit de préparation. Il s'agit d'un agent anticancéreux appartenant au groupe des nitroso-urées.

Les contre-indications sont les mêmes que celles de la Caryolysine® ainsi que ses effets secondaires, en sachant toutefois que les dermites de contact sont rares (pas de réactions croisées avec la Caryolysine®). La dépression médullaire est possible, exceptionnelle. On évite les applications continues supérieures à 6 mois.

Prescription : les applications sont habituellement de 3 fois/semaine, avec un kit fourni (flacon unitaire de 60 ml contenant 5 ml de solution alcoolique à 2 mg/mml) permettant la reconstitution et l'élimination des déchets. Les kits préparés ont une durée de péremption de 1 à 2 mois.

THÉRAPEUTIQUES SYSTÉMIQUES

Immunomodulateurs

Interféron alpha (Introna®, Roféron®)

Administration par voie sous-cutanée sous des dosages variés. L'action est immunomodulatrice avec augmentation de la cytotoxicité des lymphocytes et la production d'anticorps ; elle est également

antiproliférative et antitumorale, secondaire à un effet cytostatique ; il existe également une action antivirale liée à une inhibition de la synthèse des protéines virales.

Indications

• Traitement adjuvant classique des patients atteints de mélanome de stade II dans la classification AJCC (Breslow > 1,5 mm sans atteinte ganglionnaire ni extension cutanée).

• Traitement adjuvant du mélanome chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie et considérés comme à haut risque de récidive (atteinte primaire ou secondaire des ganglions lymphatiques cliniques).

• Maladie de Kaposi liée au VIH

• Lymphome T cutané.

Contre-indications : infections cardiaques sévères préexistantes, insuffisance rénale ou hépatique sévère, état psychiatrique sévère préexistant ou actuel, hépatite chronique avec cirrhose hépatique, hépatite auto-immune, patient transplanté, troubles thyroïdiens non contrôlés.

Effets secondaires : ils sont fréquents à type de syndrome pseudogrippal, contrôlé par la prescription d'antipyrétiques, de troubles digestifs à type de nausée-vomissements, de cytolyse et enfin de troubles psychiatriques (syndrome dépressif).

Certaines associations médicamenteuses sont contre-indiquées comme les narcotiques, les hypnotiques et les sédatifs, la théophylline et l'aminophylline.

Modalités de prescription

• Dans l'indication mélanome, il existe deux schémas thérapeutiques, l'un utilisant de faibles doses dans le cas du traitement adjuvant des patients atteints de mélanome de stade II dans la classification AJCC, et l'autre utilisant de très fortes doses lorsqu'il s'agit d'un traitement adjuvant après curage ganglionnaire. Ce traitement à fortes doses est mal supporté et l'indication doit en être pesée.

• Dans l'indication de la maladie de Kaposi associée au VIH : la dose d'attaque de 3 millions d'unités/jour est à augmenter progressivement jusqu'à 18 millions d'unités maximum.

Les doses sont adaptées en fonction de critères cliniques de tolérance et de critères d'adaptation biologique avec interruption du traitement en cas de neutropénie, cytolyse. Il peut y être associé des antidépresseurs en fonction de l'état psychiatrique, du paracétamol avant et après l'injection.

Ciclosporine (Néoral®, Sandimmun®)

Présentation : administrée par voie orale, avec dose déterminée en mg/kg et selon l'indication.

Grâce à ses propriétés immunosuppressives, la ciclosporine a un rôle dans le succès des transplantations d'organes et est utilisée en dermatologie dans le traitement de nombreuses affections dysimmunitaires.

Indications

• Forme étendue et sévère de psoriasis en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements classiques (photothérapie, rétinoïdes, méthotrexate).

• Forme sévère de dermatite atopique de l'adulte en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements classiques (photothérapie).

Contre-indications : insuffisance hépatique, anomalies de la fonction rénale, hypertension artérielle non contrôlée, infections évolutives, déficits immunitaires, antécédents d'affection maligne ou affection maligne évolutive. Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses, notamment pour tous les médicaments augmentant le risque de néphrotoxicité ou la concentration sérique de la ciclosporine. La ciclosporine peut potentialiser d'autres effets secondaires, comme ceux de la colchicine, de la nifédipine et des corticoïdes.

Effets secondaires : il s'agit avant tout d'une atteinte rénale et d'hypertension artérielle qui normalement régressent rapidement à l'arrêt du traitement après qu'il ait été responsable d'une élévation de la créatininémie. Si le traitement était poursuivi malgré la persistance de ces anomalies, des lésions anatomiques parfois irréversibles peuvent survenir. Les lésions se développent surtout lorsque les doses sont élevées, supérieures à 7 mg/kg/j, pendant plus de 6 mois ou lorsque la durée du traitement est supérieure à 2 ans. Les autres effets secondaires sont l'hypertrichose, l'hyperplasie gingivale, des dysesthésies ou paresthésies des extrémités, des complications infectieuses notamment virales et mycosiques ; enfin, comme tout traitement immunosuppresseur, la ciclosporine peut favoriser le développement de tumeurs malignes.

Modalités de prescription : dans les indications dermatologiques, la posologie est de 3 à 5 mg/kg/j selon la sévérité de la dermatose. Cette dose initiale, répartie en deux doses par jour au repas est à adapter selon la tolérance et la réponse clinique. La surveillance clinique et biologique se fait toutes les 2 semaines pendant 3 semaines, puis tous les mois (prise de tension artérielle, dosage de la créatinine plasmatique). Dans l'indication psoriasis, le contrat avec le patient est la prescription pour une durée d'au maximum 2 ans.

Thalidomide

Présentation : voie orale, comprimés à 50 mg.

Action immunomodulatrice, à laquelle s'ajoutent des actions hypnosédatives et antiangiogènes.

Indications : l'action n'est que suspensive mais efficace sur :
– l'érythème noueux lépreux ;
– l'aphtose et les ulcérations muqueuses sévères isolées ou associées à la maladie de Behçet ;
– l'infiltrat lymphocytaire cutané de Jessner et Kanof ;
– le lupus érythémateux cutané (inefficace sur l'atteinte systémique) ;
– la réaction du greffon contre l'hôte à prédominance cutanée et résistante aux immunosuppresseurs.

Contre-indications : la contre-indication absolue est celle d'une grossesse évolutive ou un désir de conception. La contre-indication est relative en cas de neuropathie et de pathologies thromboemboliques évolutives.

Effets secondaires : l'effet tératogène est majeur pouvant s'exprimer également chez la partenaire de l'homme traité, le thalidomide étant excrété dans le sperme. Le test de grossesse est systématique, moins de 48 heures avant la prescription et son renouvellement, ainsi que 5 semaines après l'arrêt du traitement. Il peut survenir également une neuropathie axonale sensitive bilatérale et symétrique à début distal dont le risque semble maximal la première année de traitement. Il est enfin à signaler la survenue de thrombose veineuse profonde pour des doses supérieures à 100 mg/j et chez les patients présentant d'emblée des facteurs de risques thromboemboliques. Les effets secondaires mineurs sont représentés par la somnolence et la constipation.

Modalités de prescription : longtemps obtenue seulement par le biais d'un programme très strict de contrôle des prescriptions pour prévenir toute grossesse, le thalidomide est maintenant disponible de façon plus simple mais avec un carnet strict de suivi. Le test de grossesse est systématique, moins de 48 heures avant la prescription et lors de son renouvellement, ainsi que 5 semaines après l'arrêt du traitement. La surveillance est mensuelle avec un examen neurologique, dosage des bêta -HCG chez la femme en âge de procréer, un électromyogramme avant puis tous les 6 mois.

Immunosuppresseurs

Méthotrexate (Novatrex®, Metojet®, Imeth®)

Présentation : pour voie orale ou voie intramusculaire.

Il s'agit d'un analogue de l'acide folique appartenant à la classe des agents cytotoxiques ; il est à la fois antiprolifératif, anti-inflammatoire et immunosuppresseur, cette triple action étant particulièrement intéressante dans les affections inflammatoires chroniques comme le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde, la dermatomyosite, etc.

Indications :
– lymphome T épidermotrope ;

– psoriasis de l'adulte étendu (y compris avec rhumatisme psoriasique) et résistant aux thérapeutiques classiques (photothérapie, rétinoïdes) ;
– sarcoïdose ;
– connectivites : lupus, sclérodermie ;
– vasculites ;
– dermatoses bulleuses auto-immunes : pemphigus, pemphigoïde.

Contre-indications : grossesse évolutive ou désir de conception, allaitement.

Contre-indication également en cas de situation d'immunodéficience, comme les infections évolutives. Contre-indication en cas d'insuffisance rénale, d'hépatite active, cirrhose, consommation régulière ou importante de boissons alcoolisées.

Effets secondaires : les effets hématologiques par toxicité médullaire sont rares dans le cas de prescriptions dermatologiques. En revanche, il faut surveiller attentivement les risques hépatiques : soit élévation transitoire et temporaire des transaminases pouvant conduire à une réduction de la posologie ou à un arrêt du traitement, soit plutôt effets secondaires chroniques lors des prescriptions prolongées qui peuvent induire une fibrose hépatique, voire une cirrhose. Ils semblent réduits par de faibles doses de méthotrexate administré de façon hebdomadaire et la prise systématique d'acide folique le reste de la semaine. La survenue de la toxicité hépatique peut ne pas être annoncée par une modification du bilan hépatique. L'intérêt d'une biopsie hépatique de contrôle au cours des traitements chroniques a été nuancé ces dernières années avec la validation des méthodes physiques représentées par le fibroscan qui mesure la dureté du foie. On peut recourir également au score composite (Fibrotest®) qui est obtenu à partir de dosages biologiques simples avec ajustement sur l'âge et le sexe ; les tests ne sont pas encore validés pour l'indication psoriasis et ne bénéficient pas actuellement d'une prise en charge par l'assurance maladie. En pratique, en cas d'anomalie hépatique persistante ou après une dose cumulative de méthotrexate élevée supérieure à 2 g, on discute avec un hépatologue de l'intérêt de réaliser un fibroscan.

La survenue d'une pneumopathie d'hypersensibilité est exceptionnelle. Elle peut survenir en début de traitement et doit être suspectée devant une toux, une fièvre, une dyspnée. Le méthotrexate est alors définitivement contre-indiqué. Les autres effets secondaires sont rares, qu'il s'agisse d'érosions cutanées douloureuses ou de complications infectieuses.

Modalités de prescription : la posologie recommandée dans le traitement du psoriasis de l'adulte est de 7,5 à 25 mg/semaine. La prise des comprimés se fait une fois par semaine, sous forme orale, et pour

certains sujets elle peut se faire en injection unique hebdomadaire. Il doit y être associé systématiquement la prise de Spéciafoldine® 5 mg soit une fois par jour sauf le jour du méthotrexate, soit 2 comprimés une fois par semaine, avec un décalage de 48 heures par rapport à la prise du méthotrexate. Certaines associations médicamenteuses sont dangereuses comme le triméthoprime sulfaméthoxazol, les sulfamides, la phénylbutazone, l'aspirine et la pénicilline.

Azathioprine (Imurel®)

Présentation : orale, comprimés dosés à 50 mg.

Action cytotoxique et immunosuppressive. Il s'agit d'un antimétabolique interférant avec la synthèse et le métabolisme des purines.

Indications

– Formes sévères ou cortico-résistantes et/ou cortico-dépendantes de maladies dysimmunitaires (lupus érythémateux disséminé, dermatomyosite, périartérite noueuse).

– Dermatoses bulleuses auto-immunes dans l'optique d'une épargne cortisonique.

– Indications hors AMM : dermatite atopique sévère récalcitrante, vasculite.

Contre-indications : grossesse, allaitement, infections évolutives.

Effets secondaires : Ils sont avant tout digestifs et hématologiques. Il existe néanmoins des facteurs susceptibles de modifier l'efficacité du traitement car le métabolisme est hépatique et l'élimination urinaire.

Le déficit génétique en thiopurine-methyl transferase (TPMT) augmente l'efficacité mais aussi la toxicité de l'Imurel. On peut rechercher un déficit de la TPMT par mesure de l'activité enzymatique érythrocytaire par génotypage (consentement du patient). Un déficit complet contre-indique l'Imurel® et un déficit partiel fait débuter habituellement la dose à 50 %.

L'association à l'Allopurinol® est déconseillée.

Modalités de prescription : la voie orale est habituellement utilisée à raison de 1 à 3 mg/kg/j en 1 à 2 prises au cours des repas (dose totale habituelle comprise entre 100 et 150 mg). Les éléments de surveillance du traitement sont ceux de tout immunosuppresseur.

Mycophénolate mofetil (Cellcept®)

Présentation : voie orale, gélule à 250 mg. Une prescription hospitalière initiale de 6 mois. Sans incorporation à l'ADN, la biosynthèse diminue la capacité proliférative des lymphocytes T et B, et inhibe la production d'anticorps et de cellules T cytotoxiques.

Indications

– Prévention des rejets aigus d'organe en association à la ciclosporine et aux corticoïdes.

– Indications hors AMM en dermatologie : dermatoses bulleuses auto-immunes souvent en association aux dermocorticoïdes, lupus érythémateux sub aigu, sarcoïdose, dermatomyosite.

Contre-indications : grossesse, allaitement, souhait de conception, insuffisance hépatique ou rénale.

Effets secondaires : avant tout digestifs et hématologiques mais également comme avec tout immunosuppresseur, risque infectieux et carcinogène.

Modalités de prescription : voie orale : 2 à 3 g par jour en 2 prises au cours des repas. Surveillance biologique hebdomadaire pendant les 4 premières semaines, puis espacée.

Rituximab (Mabthera®)

Présentation : solution à diluer pour perfusion IV à 100 ou 500 mg.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique murin/humain qui se lie à l'antigène CD20 localisé sur les lymphocytes pré-B et B matures. L'antigène CD20 est présent sur les cellules B normales et malignes, mais pas sur les cellules souches hématopoïétiques. Le rituximab induit une dépression profonde et durable des lymphocytes B sanguins, et peut induire une modification du répertoire des cellules B avec la disparition des populations auto-réactives.

Indications

– Lymphome non hodgkinien ganglionnaire folliculaire et lymphome ganglionnaire agressif diffus à grandes cellules B CD20+.

– Polyarthrite rhumatoïde

– En dehors des indications sus-citées AMM, l'ANSM a reconnu également les indications des pemphigus cortico-résistants, cortico-dépendants, ou en cas de contre-indication aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.

Effets secondaires

– À court terme : réactions d'hypersensibilité des syndromes de relargage des cytokines avec fièvre, frissons, hypotension, voire rash cutané. La perfusion est précédée de l'utilisation d'antipyrétiques, d'antihistaminiques ou de corticoïdes ; événements cardio-vasculaires : exacerbation d'une pathologie cardiaque pré-existante d''où la surveillance d'une hypotension pendant la perfusion ; infection ou effets secondaires hématologiques avec leucopénie et thrombopénie.

– À long terme : il est impossible d'évaluer actuellement l'incidence des tumeurs malignes.

Enfin, il est conseillé de ne pas administrer de vaccin vivant atténué pendant et durant les mois suivant le rituximab.

Modalités de prescription : dispensé par les pharmacies hospitalières, la prescription est réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie, en rhumatologie et en médecine interne.

La perfusion est précédée d'une prémédication avec paracétamol 1 g, antihistaminique IV de type Polaramine®, méthylprednisolone 40 mg.

Dans les lymphomes, la dose utilisée est de 375 mg/m^2 de surface corporelle, une fois/semaine, dans les pathologies auto-immunes la posologie est de 1 000 mg IV ; le rythme des prises est fonction de l'indication avec notamment pour les pemphigus sévères réfractaires une première perfusion IV suivie d'une deuxième à 2 semaines d'intervalle.

Biothérapie (*voir* Chapitre 21)

Chimiothérapie spécifique du mélanome (*voir* Chapitre 36)

Chapitre 41

PUVAthérapie et photothérapie UVB

P. Le Bozec

PUVATHÉRAPIE

La PUVAthérapie est une méthode thérapeutique reposant sur l'administration de médicaments photo-sensibilisants, les psoralènes, et une irradiation par les ultraviolets A (320-400 nm). Sous l'action de ces derniers, les psoralènes vont être activés au niveau de la peau et être à l'origine d'une succession de réactions phototoxiques, qui auront un effet bénéfique à condition qu'elles soient bien contrôlées.

La PUVAthérapie a avant tout une action antimitotique, due à la formation de liaisons covalentes entre le psoralène photo-activé et les bases de l'ADN cellulaire.

Cela explique son utilisation initiale préférentielle dans les proliférations cellulaires épidermiques, notamment dans le psoriasis. Toutefois, elle entraîne d'autres effets, notamment immunologiques, ce qui fait actuellement élargir ses indications à d'autres dermatoses.

Sa méthodologie doit être rigoureuse si l'on veut limiter au minimum les effets secondaires.

PRINCIPES DU TRAITEMENT

Un bilan préthérapeutique (Tableau 41-I) est toujours nécessaire afin d'éliminer les principales contre-indications (Tableau 41-II).

Tableau 41-I **Bilan pré-PUVAthérapie.**

Interrogatoire et examen physique recherchant les principales contre-indications (*voir* Tableau 41-II)
Bilan ophtalmologique recherchant une cataracte
Bilan biologique (surtout si association à l'acitrétine) : – rénal (urée et créatinine sanguines) – hépatique (transaminases, gamma-GT, phosphatases alcalines)

Tableau 41-II **Contre-indications de la PUVAthérapie.**

Phototype I
Âge inférieur à 18 ans
Grossesse (risque tératogène non prouvé)
Antécédents de carcinome cutané ou de mélanome
Syndrome des naevus dysplasiques
Syndrome des hamartomes basocellulaires
Troubles de la réparation de l'ADN (*Xeroderma*)
Psoriasis érythrodermique ou pustuleux généralisé
Maladie lupique
Dermatomyosite
Porphyries
Dermatoses bulleuses auto-immunes
Traitement immunosuppresseur en cours
Prise de médicaments photo-sensibilisants
Antécédent de traitement par les radiations ionisantes
Allergie prouvée aux psoralènes
Cataracte (contre-indication relative)
Insuffisances rénale, hépatique ou cardiaque sévères
Accident vasculaire récent (PUVAthérapie = épreuve d'effort)
Contexte psycho-social limitant l'adhérence thérapeutique

Le plus souvent, le psoralène est administré par voie orale. Il s'agit de comprimés de 8-méthoxypsoralène (8-MOP ou Méladinine®), Leur prise doit être effectuée 2 heures avant l'irradiation UVA, qui est réalisée en cabine. Il ne faut pas méconnaître que le patient doit rester en position debout, dans une atmosphère confinée, pendant plusieurs minutes, ce qui peut être difficile à réaliser chez des sujets âgés (PUVAthérapie = épreuve d'effort).

En raison de la fixation des psoralènes au niveau du cristallin et du risque de survenue à long terme d'une cataracte, la protection des yeux par des lunettes opaques aux UVA est indispensable, dès la prise de ces derniers, pour une durée totale de 11 heures. Les organes génitaux

masculins doivent être protégés, en cabine, en raison du risque accru de tumeurs génitales.

Le protocole thérapeutique dépend de la dermatose en cause. En phase d'attaque, 2 à 4 séances hebdomadaires sont nécessaires jusqu'à obtention du blanchiment. Ce traitement est, de ce fait, relativement contraignant. Il peut s'avérer difficile, voire impossible à réaliser, chez des patients à l'activité professionnelle très chargée. Le traitement d'entretien, dont la durée est très variable selon la dermatose concernée, comporte une séance d'irradiation par semaine.

La dose initiale d'UVA varie selon le phototype, de 0,5 à 6 Joules.

Elle sera par la suite progressivement augmentée, selon la tolérance.

Compte tenu du risque carcinogène à long terme, la dose cumulative totale à ne pas dépasser (sauf dans le cas du mycosis fongoïde) est de 2 500 Joules.

Une surveillance prolongée, surtout en cas de traitement de longue durée, est toujours nécessaire.

Beaucoup plus rarement, notamment dans les affections très localisées, le psoralène est utilisé en applications locales.

Dans tous les cas, l'exposition solaire non protégée et la consommation de médicaments photo-sensibilisants sont à éviter durant la période du traitement.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Psoriasis

Le blanchiment est obtenu dans près de 80 % des cas. La phase d'attaque comporte 3 séances par semaine pendant 6 à 8 semaines. La phase d'entretien dure 8 semaines supplémentaires à raison d'une séance hebdomadaire. Elle ne doit en règle générale pas être prolongée au-delà.

Ce traitement doit toutefois être réservé aux psoriasis vulgaires étendus (atteinte dépassant 40 % de la surface corporelle), surtout s'ils sont peu épais (psoriasis en gouttes).

Les coudes, les genoux, les faces antérieures des jambes, les paumes, les plantes et le cuir chevelu répondent assez mal au traitement. Une corticothérapie locale adjuvante ou la vitamine D topique paraissent souvent nécessaires à leur niveau.

La PUVAthérapie est contre-indiquée en cas de psoriasis pustuleux généralisé ou érythrodermique, en raison du risque d'intolérance très sévère.

L'association des rétinoïdes (acitrétine) à la PUVAthérapie (RePUVAthérapie) est intéressante. Son efficacité est supérieure car elle permet de réduire le nombre de séances nécessaires au blanchiment. Les rétinoïdes sont débutés 15 jours avant le début de la PUVAthérapie et leur posologie est diminuée progressivement lors de son déroulement. La poursuite des rétinoïdes, à une faible dose, au décours de l'irradiation permet de diminuer la fréquence des rechutes.

De plus, contrairement à la PUVAthérapie seule, ce traitement est habituellement efficace sur les kératodermies ou les formes pustuleuses palmo-plantaires.

Parapsoriasis en plaques et lymphomes cutanés T épidermotropes

Le parapsoriasis en plaques et le mycosis fongoïde (au stade de début) représentent des indications de la PUVAthérapie.

Le protocole est identique à celui utilisé dans le psoriasis, mais le traitement d'entretien doit être prolongé, en raison du risque de rechute fréquent, dans les semaines qui suivent l'arrêt.

• *Les formes érythrodermiques* ou tumorales sont nettement moins sensibles à ce traitement.

• *La papulose lymphomatoïde*, classée dans les lymphomes CD30 de bas grade dans 10 à 15 % des cas, est également une indication de la PUVAthérapie.

Vitiligo

Bien que son efficacité soit globalement médiocre (repigmentation complète dans moins de 20 % des cas) dans cette indication, la PUVAthérapie est proposée par certains, dans la mesure où il n'existe pas d'autre thérapeutique réellement efficace.

Le traitement doit être prolongé (100 à 300 séances), mais doit être interrompu, en l'absence de début de réponse, après 30 séances.

Pelade

Bien que son efficacité soit incertaine (repousse dans 70 % des cas, mais rechute dans plus de 30 % des cas) et que sa supériorité par rapport à l'évolution spontanée de la maladie n'ait pu être démontrée, la PUVAthérapie localisée au cuir chevelu est parfois proposée, notamment dans les atteintes sévères.

Lichen plan

Dans les formes étendues, en cas d'échec ou de contre-indication à la corticothérapie générale, la PUVAthérapie peut s'avérer efficace.

L'association de ce traitement aux rétinoïdes par voie générale (acitrétine), permettrait d'accélérer la guérison.

Prurit chronique et prurigo

La PUVAthérapie peut être intéressante lorsque le bilan étiologique est négatif (prurit sénile, etc.) et les traitements habituels (émollients, dermocorticoïdes, etc.) inefficaces.

Elle peut aussi être indiquée au cours des prurits rebelles de l'insuffisant rénal sous hémodialyse, de la cirrhose biliaire primitive ou du sujet séropositif pour le VIH.

Toutefois, la photothérapie UVB semble plus efficace et plus maniable dans ces indications.

Photodermatoses

La PUVAthérapie est un traitement de deuxième intention (après échec des antipaludéens de synthèse).

Son efficacité est spectaculaire (90 % des cas) à condition que les modalités de prescription soient rigoureuses (risque de déclenchement de l'éruption photo-induite) et que, le plus souvent, une exploration photobiologique ait permis de déterminer leur spectre UV.

Les principales indications sont représentées par :

– la lucite estivale bénigne ;
– la lucite polymorphe ;
– l'urticaire solaire ;
– le syndrome de photo-sensibilité rémanente.

Autres indications plus discutées

- Dermatite atopique sévère de l'adulte.
- Mastocytose à type d'urticaire pigmentaire de l'adulte.
- Parapsoriasis en gouttes chronique.
- Mucinose folliculaire.
- Sclérodermie localisée.

PHOTOTHÉRAPIE UVB

PRINCIPES DU TRAITEMENT

Il s'agit soit de la photothérapie UVB à large spectre, soit plus récemment de la photothérapie UVB à spectre étroit, autour de 313 nm (photothérapie UVB TL01).

L'association UVB-UVA est plus rarement indiquée.

Dans tous les cas, le traitement repose sur l'exposition directe de la peau aux rayonnements, sans utilisation de médicaments photo-sensibilisants.

Les UVB entraînent des réactions photochimiques directes sur la peau, avec pour conséquence un effet antiprolifératif et surtout, une photo-immunosuppression.

Les contre-indications (*voir* Tableau 41-II) sont sensiblement les mêmes que pour la PUVAthérapie. Toutefois, compte tenu de l'absence de prise de psoralènes, le bilan préthérapeutique est avant tout clinique, l'insuffisance rénale ou l'insuffisance hépatique, même sévères, n'interdisant pas ce traitement.

Le bilan ophtalmologique préthérapeutique n'est pas systématique, car le risque de cataracte est bien moindre qu'avec la PUVAthérapie. Une protection oculaire est toutefois indispensable, mais seulement pendant la durée des séances.

Une protection génitale est aussi recommandée chez l'homme afin de limiter le risque de cancer génital.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Psoriasis

La photothérapie UVB TL01 est plus efficace que la photothérapie UVB à large spectre. Bien que moins efficace que la PUVAthérapie dans les formes sévères de psoriasis, elle peut, compte tenu de sa meilleure tolérance, représenter une alternative intéressante à cette dernière, notamment chez l'enfant et chez la femme enceinte.

Le blanchiment est obtenu en environ 2 mois (30 séances).

L'association aux rétinoïdes (acitrétine) ou à des bains salés (juste avant les séances), augmente l'efficacité du traitement et permet de réduire sa durée.

Parapsoriasis en plaques et lymphomes cutanés T épidermotropes

Si la photothérapie UVB à large spectre est moins efficace que la PUVAthérapie dans ces indications, la photothérapie UVB TL01 donne des résultats prometteurs dans les formes de début.

Vitiligo

La photothérapie UVB TL01 semble beaucoup plus efficace que la PUVAthérapie et doit être utilisée en première intention dans cette indication, avec des résultats bien meilleurs au niveau du visage, qu'au niveau des extrémités.

Prurit chronique et prurigo

La photothérapie à large spectre représente le traitement de choix (plus efficace et mieux tolérée que la PUVAthérapie) au cours du prurit sénile, des prurits de l'insuffisance rénale chronique, de la cirrhose biliaire primitive, de l'infection par le VIH ou du prurit paranéoplasique.

Elle permet d'obtenir une rémission dans plus de 80 % des cas.

La photothérapie UVB TL01 semble aussi intéressante.

Photodermatoses

La photothérapie UVB TL01 est une alternative intéressante à la PUVAthérapie au cours de la lucite estivale bénigne, de la lucite polymorphe et de l'urticaire solaire.

Dermatite atopique

Le traitement de choix, à réserver aux formes sévères et rebelles de l'adulte, repose sur la photothérapie UVA-UVB ou la photothérapie UVA-UVB TL01. Il est réalisé dans des cabines d'irradiation mixte, à raison de 3 séances par semaine, pendant 6 à 8 semaines. Si le blanchiment est obtenu dans plus de 90 % des cas, les rechutes à court terme sont fréquentes. Chez l'enfant, ce traitement doit rester une exception à réserver aux formes très sévères.

EFFETS SECONDAIRES DE LA PHOTOTHÉRAPIE

Ils sont plus rares avec la photothérapie UVB TL01, qu'avec la PUVAthérapie.

Effets secondaires aigus

- L'érythème phototoxique, en rapport avec un surdosage, est surtout observé avec la photothérapie UVB à large spectre. Il disparaît plus rapidement que celui induit par la PUVAthérapie.
- La xérose et le prurit sont fréquents, mais répondent bien aux émollients.
- L'hyperpigmentation transitoire est moins marquée qu'après PUVAthérapie.
- Les nausées, vomissements ou gastralgies sont fréquents avec le 8-MOP (PUVA)
- Des poussées d'acné, d'herpès ou de dermite séborrhéique sont possibles.
- Le risque de kératoconjonctivite impose le port préventif de lunettes protectrices lors des séances.

• La révélation d'une pemphigoïde bulleuse, impose toujours, au cours des prurits chroniques du sujet âgé, la réalisation préalable d'une immunofluorescence cutanée directe et d'une immunofluorescence indirecte.

Effets secondaires à long terme

• **Cataracte :** ce risque, bien moindre avec les UVB qu'avec la PUVAthérapie, impose le port de lunettes protectrices, seulement pendant la durée des séances. La surveillance ophtalmologique est particulièrement nécessaire avec cette dernière.

• **Carcinogénicité :** ce risque, qui dépend de l'âge de début des séances, du phototype et de la dose totale reçue, est aussi bien moindre avec les UVB qu'avec la PUVAthérapie et probablement encore un peu plus faible avec la photothérapie UVB TL01. Néanmoins, c'est le facteur limitant essentiel. Le rôle de la PUVA est prouvé dans la survenue des carcinomes spino-cellulaires et probable pour les carcinomes baso-cellulaires. Le risque peut être limité si les contre-indications sont respectées et les traitements d'entretien prolongés bannis.

• **Vieillissement cutané précoce** (héliodermie).

• **Modifications pigmentaires et dystrophies épidermiques focales :** elles sont identiques dans les deux types de photothérapie.

Chapitre 42

Lasers en dermatologie

J.-M. Mazer

Les lasers sont utilisés en dermatologie depuis plus d'une vingtaine d'années. Longtemps, ils se sont limités à deux techniques : le laser CO_2 continu, sorte de « bistouri lumineux » aux indications essentiellement chirurgicales, et le laser argon qui a permis d'envisager un traitement spécifique des angiomes plans de l'adulte.

Depuis une dizaine d'années, les indications potentielles de ces lasers se sont multipliées avec l'arrivée de lasers pulsés, permettant le traitement des angiomes plans du nourrisson, des lasers dépigmentaires, voire épilatoires, et la mise au point de systèmes automatisés.

RAPPELS SUR LA PHYSIQUE DES LASERS

Un laser est défini par une source d'émission de photons ayant tous la même longueur d'onde ; celle-ci est située soit dans la lumière visible « spectre de l'arc-en-ciel : rouge-bleu-vert-jaune-violet… », soit dans l'infrarouge, soit dans les ultraviolets. Cette longueur d'onde est caractéristique de chaque laser en ciblant son absorption élective sur les différents constituants de la peau (vaisseaux dermiques, pigments, eau intracellulaire, etc.). Ceux-ci absorbent les photons différemment, suivant leur longueur d'onde : par exemple, le rouge (tel celui de l'oxyhémoglobine des vaisseaux dermiques) absorbe fortement les photons émis dans la raie verte de la lumière du visible…

Pour l'obtenir, les lasers utilisent un substrat :

– soit un gaz (par exemple, du gaz carbonique, de l'argon, des vapeurs de cuivre) ;

– soit des diodes ;

– soit un colorant (par exemple, la rhodamine) ;

– soit un cristal (par exemple, un rubis, un cristal d'alexandrite, du Neodymium-YAG).

C'est généralement ce milieu actif qui donne son nom au laser (par exemple les lasers argon, à colorant, CO_2, Nd-YAG, alexandrite, etc.), alors que la cible élective du laser définira sa fonction : lasers vasculaires, dépigmentaires, de dermabrasion ou de coupe, dépilatoires… Ceci est en rapport avec les interactions du laser avec le tissu cutané, et avec les durées d'impulsion des impacts du laser.

INTERACTIONS LASER-TISSU

La longueur d'onde conditionne les cibles électives du laser (« chromophores »).

Schématiquement, au niveau de la peau, les chromophores sont représentés par l'eau intracellulaire, vaporisée par les lasers émettant dans l'infrarouge, et par les pigments présents, c'est-à-dire principalement la mélanine et l'hémoglobine. Un autre pigment peut y être présent : celui « rajouté » d'un tatouage, que celui-ci soit cosmétique, ou qu'il soit accidentel par inclusion de bitume, de fer, ou de terre organique.

Si la longueur d'onde du laser est fortement absorbée par l'un de ces pigments, on obtiendra, en simplifiant, un effet thermique significatif sur cette cible, ce qui permettra :

– pour l'eau intracellulaire une vaporisation de celle-ci ; si l'effet est très localisé, il est comparable à un effet de coupe tel un bistouri ; si l'effet est plus large en surface, il se rapproche d'une vaporisation tissulaire ;

– pour l'hémoglobine, la coagulation, puis la sclérose de vaisseaux dysplasiques ;

– pour les pigments mélaniques, un effet dépigmentant, ou la destruction d'un bulbe pilaire fortement pigmenté (effet dépilatoire) ;

– pour les pigments de tatouage : un détatouage.

Les courbes d'absorption relatives de la mélanine et de l'oxyhémoglobine varient en fonction des longueurs d'onde du spectre de la lumière.

On constate qu'entre 500 et 600 nm, il existe une forte interaction avec l'oxyhémoglobine, en particulier sur deux pics situés autour de 530 et de 580 nm. Il s'agit de la « fenêtre vasculaire », qu'utilisent les lasers vasculaires.

L'absorption de la mélanine est beaucoup plus universelle et décroît lentement au fur et à mesure de l'augmentation de la longueur d'onde du laser. C'est pourquoi de nombreuses longueurs d'onde, donc de nombreux lasers (alexandrite, KTP, rubis, diode, Nd-YAG), peuvent être utilisés.

INFLUENCE DES DURÉES D'IMPULSION

L'effet le plus classique des lasers peut être assimilé à un effet thermique sur sa cible élective. Plus la durée de l'impact laser est longue, plus cet effet thermique sera important. Pour optimiser la tolérance des lasers, deux systèmes ont été proposés :

– soit des pièces à mains automatisées permettant de réduire la durée d'émission des impacts lasers et de disposer les impacts de façon très précise et reproductible, les uns à côté des autres ;

– soit des lasers de type « pulsé », s'opposant aux autres lasers (dits « continus ») par des durées d'émission extrêmement brèves (par exemple, 0,45 à 1,5 millisecondes pour les lasers pulsés à colorant).

En matière de lasers vasculaires, cela a permis, grâce à leur tolérance, de traiter les nourrissons atteints d'angiome plan dès les premiers mois de la vie.

Tableau 42-I **Principaux lasers et leurs cibles.**

Type de laser	Cible élective	Principaux lasers
Lasers vasculaires	Oxyhémoglobine	Lasers pulsés à colorant Lasers continus ; argon, à vapeurs de cuivre, KTP, à diode
Lasers pigmentaires	Pigment mélanique	Lasers « Q switched » (= ou « cristal-commutés » ou « auto-déclenchés ») Nd-YAG, alexandrite, rubis
Lasers dépilatoires	Mélanine du bulbe pilaire	Lasers continus rubis, alexandrite, Nd-YAG, à diode
Lasers de coupe (« bistouris lumineux ») ou de resurfaçage (dermabrasion)	Eau intracellulaire	Lasers CO_2 et Erbium

LASERS VASCULAIRES

PRINCIPES GÉNÉRAUX

La caractéristique des lasers vasculaires est que leur action s'exerce préférentiellement au niveau des vaisseaux dysplasiques du derme. Leur chromophore est l'oxyhémoglobine qui absorbe fortement les photons de longueur d'onde comprise entre 500 et 600 nanomètres ; de ce fait, leur longueur d'onde est comprise entre 500 et 600 nm. Leur mode d'action consiste à induire une sclérose des vaisseaux riches en oxyhémoglobine. Deux processus sont possibles : soit la photocoagulation sélective provoquée par les lasers continus avec un effet thermique sur les vaisseaux, soit la photothermolyse sélective qui provoque plutôt un éclatement de la paroi vasculaire, sans effet thermique significatif pour le derme environnant. Cela est utilisé par les lasers pulsés (en pratique, le laser à colorant pulsé en matière de lasers vasculaires).

Le principal intérêt de la photocoagulation sélective est que l'on peut en théorie traiter des vaisseaux de gros calibre. Mais l'effet thermique, plus important, peut aussi provoquer des altérations non souhaitées (atrophie, cicatrice, achromie). Toutefois, la mise au point depuis quelques années de pièces à mains automatisées a permis d'améliorer la tolérance et donc l'emploi de ces lasers continus, en obtenant des durées d'impulsions plus courtes et surtout reproductibles, donc fiables.

La photothermolyse sélective des lasers à colorant pulsés a permis de son côté d'éviter au maximum les dégâts collatéraux et donc d'optimiser la tolérance afin de pouvoir traiter, sans risques, des peaux aussi fragiles que celle d'un nouveau-né. En pratique, il s'avère possible de traiter un nouveau-né atteint d'angiome plan dès les premières semaines de vie.

En revanche, la très courte durée d'impulsion utilisée, par définition, par ce laser, entraîne moins d'efficacité si l'on veut traiter des vaisseaux dysplasiques de très gros calibre (> 0,5 mm…).

DIFFÉRENTS TYPES DE LASERS VASCULAIRES

On en oppose schématiquement deux.

• Les lasers pulsés sont représentés par les lasers à colorant pulsés. Ils provoquent l'éclatement de la paroi vasculaire, donc un purpura spontanément résolutif en quelques jours, pouvant gêner la vie sociale ou professionnelle. L'absence d'effet thermique dermique autorise le traitement tout au long de l'année et sur toutes les zones (y compris les

paupières). Il est possible avec ce laser de débuter un traitement dès les premières semaines de vie.

• Les lasers continus avec pièce à main automatisée, tels les lasers Argon, YAG doublés en fréquence par un cristal de KTP (généralement dénommés « lasers KTP ») et à un moindre degré les lasers continus à colorant et à vapeur de cuivre. Leurs suites sont caractérisées par un érythème, de l'œdème avec, parfois, formation de croûtes ou de vésicules pendant quelques jours. Du fait de l'effet thermique de ces lasers, ils ne doivent pas être utilisés lors des périodes insolées et sont à éviter chez le petit enfant.

Une nouvelle génération de lasers à colorant est actuellement proposée. Ils présentent la caractéristique d'offrir des durées d'impulsion variables de 0,45 à 40 ms. Lorsqu'on utilise des durées d'impulsion extrêmement courtes (0,45, 1,5, voire 3 ms), l'effet est celui classiquement observé avec les lasers à colorant pulsés. Il s'agit alors d'une photothermolyse sélective dont la signature est le purpura traduisant l'éclatement des vaisseaux.

Lorsqu'on choisit des durées d'impulsion plus longues, on utilise alors le principe de la photocoagulation sélective avec une absence de purpura et une action passant par un effet thermique direct sur la paroi vasculaire.

INDICATIONS ÉLECTIVES DES LASERS VASCULAIRES

Quatre indications électives sont actuellement reconnues :
– les angiomes plans ;
– les érythrocouperoses (rosacée stade II) ;
– les radiodermites anciennes ;
– les hémangiomes ulcérés et hyperalgiques du nourrisson.

Angiomes plans

Ils constituent la principale indication des lasers vasculaires. Présents dès la naissance, sans aucune tendance à la régression spontanée, ils provoquent fréquemment un retentissement psycho-social altérant la qualité de la vie.

Les différents lasers vasculaires peuvent être utilisés. Les résultats sont variables mais en répétant les traitements tous les 3 à 6 mois, suivant les lasers, on obtient généralement un pâlissement très important des angiomes.

Depuis 10 ans, l'essentiel de la bibliographie est consacré aux lasers à colorant pulsés. Un pourcentage de l'ordre de 70 % de bons résultats est généralement cité, défini par un pâlissement de plus de 75 % de l'angiome.

En fait, les résultats varient beaucoup suivant les surfaces : les régions médiofaciales (nez, région sus-labiale, menton) et les extrémités répondent généralement moins bien que la périphérie du visage, le cou, le tronc. Les données sont statistiques et pas toujours vérifiées pour un patient donné.

De même, le nombre de traitements nécessaire varie d'un patient à l'autre, au moins égal à 3, souvent supérieur à 6, parfois à 10 ou plus. Sur les angiomes faciaux systématisés, une régression complète est rarement obtenue (persistance d'un voile rosé), mais les résultats sont considérés le plus souvent comme très satisfaisants par les patients.

Chez les enfants en bas âge et sur les paupières, seul le laser à colorant pulsé est recommandé. L'intérêt d'un traitement précoce est d'intervenir à un stade où la peau est plus fine et surtout alors que la surface de l'angiome est forcément plus réduite que ce qu'elle sera quelques années plus tard. De plus, l'objectif est d'empêcher le risque de retentissement psychologique lors de la scolarisation puisque la durée de traitement dépasse souvent 2 à 3 ans.

Toutefois, chez l'adulte, lorsque l'angiome est extrêmement étendu (angiomes monoméliques), on peut se demander s'il est raisonnable de débuter un traitement qui sera forcément très long dans le temps, et onéreux, d'autant que la réponse au traitement est souvent médiocre sur les extrémités. L'angiome plan est actuellement la seule indication prise en charge par la Sécurité sociale.

Hémangiomes ulcérés et hyperalgiques du nourrisson

Les hémangiomes constituent des tumeurs vasculaires très fréquentes chez les nourrissons. Leur habituelle bénignité, leur régression généralement spontanée, la longue durée que nécessiterait un traitement par laser constituent autant d'arguments qui s'opposent au traitement laser.

D'une façon générale, donc, les lasers vasculaires ne sont pas justifiés en matière d'hémangiomes.

Il existe toutefois au moins une exception : les hémangiomes ulcérés et hyperalgiques.

Favorisés par le frottement sur les langes et les couches-culottes, ils siègent préférentiellement au niveau des régions périnéofessières du nourrisson. Lorsqu'une ulcération se constitue, elle est aggravée par le contact avec les urines et les fécès, et peut devenir extrêmement douloureuse nécessitant parfois des antalgiques majeurs, tels des opiacés.

S'ils résistent aux pansements hydrocolloïdes ou s'ils deviennent très douloureux, il est alors rapidement justifié de procéder à une, voire deux séances de laser à colorant pulsé. Les résultats sont généralement bons, avec une disparition des douleurs en 1 à 2 jours ; le mécanisme en est d'ailleurs mystérieux ! La cicatrisation est le plus souvent obtenue en

2 à 3 semaines. Les résultats sont mauvais s'il s'agit d'un hémangiome télangiectasique, inflammatoire, en phase d'évolutivité importante.

Le consensus est moins net concernant la proposition, par certains auteurs, de traiter également les formes sévères, péri-orificielles ou les proliférations superficielles extensives. Il faut alors décider au cas par cas, en association avec un traitement médical (corticoïdes, interféron), mais cela doit rester un traitement d'exception.

Radiodermites chroniques

Certains patients présentent, au décours d'une radiothérapie, une radiodermite d'apparition retardée, caractérisée par un placard très télangiectasique, parfois pseudo-angiomateux. La peau est volontiers atrophique avec des zones de dyschromie. La plus classique est représentée par le placard rectangulaire présternal, secondaire à un traitement pour cancer du sein. Chez une femme, il se révèle affichant et souvent psychologiquement mal vécu.

L'utilisation du laser à colorant pulsé a été validée, permettant une très nette régression des lésions vasculaires tout en conservant une bonne tolérance, sans risques cicatriciels.

Bien évidemment, le risque propre aux radiodermites de développer des carcinomes n'est pas prévenu par ce traitement et l'on veillera à rappeler au patient la surveillance régulière qui devra être maintenue.

Érythrocouperoses

Les rosacées de stade II (érythrocouperose), voire III (avec présence de lésions inflammatoires papulo-pustuleuses), peuvent constituer une indication des lasers vasculaires.

Les lasers à colorant pulsés sont d'autant plus indiqués que les lésions sont diffuses et érythrosiques (« rougeur » diffuse) et que la peau est fragile.

Les lasers continus, type KTP, sont plus indiqués sur des lésions purement télangiectasiques plus limitées et sur des peaux claires. Le laser à colorant pulsé, en termes d'efficacité, nécessite généralement moins de séances, mais il provoque un purpura pendant quelques jours, qui peut être gênant sur le plan du retentissement social et professionnel. Les lasers continus ne doivent pas être utilisés en période estivale, insolée.

Autres indications possibles

De multiples affections télangiectasiques ont fait l'objet de traitement par laser vasculaire. On peut citer les télangiectasies de la sclérodermie systémique, du lupus érythémateux et de la dermatomyosite, celles de la maladie de Rothmund-Thomson, de la maladie de Rendu-Osler, les angiomes stellaires résistants à l'électrocoagulation, les

kératoses pilaires rouges, etc. Les résultats étant plus variables, la pratique préalable d'un test permet souvent de lever le doute.

Les érythroses du cou (*Erythrosis coli*), généralement poïkilodermiques, peuvent bénéficier d'un traitement par laser vasculaire, à condition d'être très prudent sur une peau aussi fragile, ce qui implique le choix de paramètres « peu agressifs » et systématiquement la pratique d'un test préalable.

Indications discutables

L'avènement des lasers vasculaires avait généré de gros espoirs dans la prise en charge des varicosités des jambes. Il s'avère que les résultats sont finalement variables, avec une efficacité inconstante, et une tolérance médiocre dans certains cas, avec un risque de dyschromie de l'ordre de 20 à 30 %. Les résultats sont toutefois intéressants lorsque les vaisseaux dysplasiques sont superficiels et, surtout, de calibre faible, inférieur à un millimètre. Un test préalable doit donc être proposé afin de préciser l'efficacité attendue du laser. Les lasers vasculaires à plus longue durée d'impulsion semblent apporter un progrès qui mériterait d'être confirmé par des études.

LASERS PIGMENTAIRES

PRINCIPES GÉNÉRAUX

Les lasers pigmentaires (que l'on devrait appeler dépigmentaires puisqu'ils visent à assurer la dépigmentation de lésions pigmentées) sont des lasers dont la cible élective est le pigment mélanique.

Trois types de lasers sont utilisés, mais ils ont en commun l'émission d'impulsions extrêmement brèves dans le temps, exprimées en nano-secondes (milliardièmes de seconde). Il s'agit de trois lasers Q Switched : Nd-YAG, alexandrite ou rubis. Schématiquement, l'action de la lumière au niveau du pigment mélanique correspond à une fragmentation des mélanosomes, qui permettra la phagocytose de cette « poussière mélanique ». Il s'agit d'un effet que l'on peut considérer comme quasi mécanique. Éventuellement, d'autres particules peuvent se comporter comme des chromophores pour ce laser et peuvent être traitées par celui-ci : il s'agit de certaines inclusions telles que bitume, terre, oxyde de fer (lié à des injections de fer en intramusculaire) ou encore de pigments liés à un tatouage cosmétique. Ces lasers peuvent donc éventuellement être utilisés comme des lasers de détatouage.

DÉTATOUAGE

Le laser CO_2 était parfois utilisé pour détatouer, mais il laissait une cicatrice plus ou moins atrophique et plus ou moins achromique, sorte de négatif du tatouage. Les lasers Q Switched permettent un détatouage progressif qui a l'avantage de ne pas présenter, s'il est pratiqué dans des conditions correctes, de risque cicatriciel ou achromique. Mais il nécessite plusieurs séances espacées de deux à trois mois et le traitement peut donc être assez long. Cela peut être le cas des tatouages utilisant des résines époxydes, des acryliques, tels que les tatouages très colorés que l'on rencontre parfois aujourd'hui. Par contre, les tatouages bleu-noir, plus classiques, à l'encre de chine ou au charbon répondent beaucoup plus favorablement. Lorsque le tatouage est de petite taille, il est parfois tout à fait envisageable d'assurer plutôt une exérèse chirurgicale ou au laser CO_2. Ces lasers sont donc d'autant plus indiqués que le pigment est superficiel, que la réponse au test initial est favorable laissant présager un nombre peu important de traitements et que les lésions sont étendues rendant difficile d'autres gestes thérapeutiques.

TRAITEMENT DES LÉSIONS HYPERPIGMENTÉES MÉLANIQUES

De nombreuses affections dermatologiques sont caractérisées par une surcharge mélanique. Malheureusement, seules certaines d'entre elles répondent favorablement à ce type de laser.

Indications électives

Deux indications sont actuellement bien validées. Il s'agit des nævus de Ota et, à un degré plus discutable, des hamartomes de Becker. Si de nombreuses séances doivent être répétées, les résultats sont néanmoins bons, surtout dans le nævus de Ota, affection affichante puisque se caractérisant par une nappe maculeuse, gris violacé foncé sur la région péri-oculaire, palpébrale.

Les taches café au lait sont une autre indication potentielle, mais il existe un risque de récidive de l'ordre de 30 %.

Autres indications

Dans la plupart de ces indications, des espoirs avaient été placés dans les lasers dépigmentants, mais ils n'ont pas été confirmés. Il en est ainsi des mélasmas. Ce traitement ne peut être aujourd'hui proposé car, si des améliorations transitoires ont été notées, elles sont presque toujours suivies d'une récidive de lésion parfois plus importante qu'avant le traitement.

Les lentigines peuvent parfois bénéficier d'un traitement par laser Q Switched. Ce type de laser ne semble pas supérieur, a priori, à la cryothérapie, geste plus simple et moins onéreux. Toutefois, lorsque les lentigines sont extrêmement nombreuses, profuses et de petite taille, la cryothérapie est alors un acte difficile avec risque d'hypochromie tandis que le laser est beaucoup plus facilement réalisable.

LASERS ÉPILATOIRES

Schématiquement, ce sont des lasers pigmentaires utilisant des durées d'impulsions longues. La cible des lasers épilatoires est classiquement considérée comme étant le pigment, très abondant au niveau des bulbes pilaires, des seuls poils bruns ou noirs. Actuellement, les lasers dépilatoires les plus utilisés sont soit des lasers alexandrite, soit des lasers diodes, plus rarement des lasers rubis ou YAG non doublés en fréquence.

Ces lasers entraînent une destruction des bulbes et peuvent être appliqués sur de grandes superficies. Le traitement est donc suivi d'une phase plus ou moins longue, comprise entre quelques semaines à quelques mois, pendant laquelle on ne note aucune repousse du poil. Puis de nouveaux bulbes entrent en activité, des poils apparaissent alors et un deuxième traitement est réalisé. L'ensemble des études semble montrer qu'au prix de 4 à 6 séances, il est possible d'obtenir une réduction de l'ordre de 80 % du nombre des poils, alors que parmi les poils qui repoussent, leur diamètre est généralement réduit de façon significative. Des résultats acceptables pour le patient peuvent donc être enregistrés après 4 à 6 traitements.

LASERS CO_2 CONTINUS

Ce sont les lasers utilisés depuis plus d'une trentaine d'années. Employés en mode focalisé, la puissance du faisceau lumineux est alors concentrée sur une surface très petite, aboutissant à un effet de coupe tissulaire : ils se comportent alors comme de véritables « bistouris lumineux ». Leur principal intérêt, comparé à un bistouri à lame, est qu'ils offrent une coagulation des lésions et qu'il n'y a pas de risque de contamination

directe par le sang. Nombre d'indications ont été proposées. Bien souvent, il n'y a pas de différence significative sur le plan des résultats et de la cicatrisation avec des techniques plus classiques telles que l'électrocoagulation, le bistouri électrique ou le bistouri à lame. Toutefois, le traitement est plus facile que ces dernières techniques lorsque les lésions sont ponctiformes ou que le patient risque de saigner abondamment.

Ses indications sont donc potentiellement très nombreuses. On peut citer des lésions épidermiques ou dermiques ne nécessitant pas de contrôle histologique, telles que : tricho-épithéliomes, hidradénomes, neurofibromes, xanthélasmas, botryomycomes, les tumeurs virales telles que verrues et condylomes, en seconde intention, etc. En pratique, ces indications sont à discuter au cas par cas en fonction de l'habitude du praticien, de la taille, de la profusion, et de la topographie des lésions, enfin du risque hémorragique ou de contamination virale.

LASERS DE RESURFAÇAGE

Comme le laser CO_2, il s'agit de lasers émettant dans l'infrarouge et étant fortement absorbés par l'eau. Ainsi, ils entraînent une vaporisation de l'eau intracellulaire. Il s'agit soit de lasers Erbium, soit de lasers CO_2. Mais pour obtenir un effet de dermabrasion, on utilise soit des systèmes de scanner, soit des impacts avec des durées d'impulsion très courtes qui provoquent une vaporisation tissulaire sur une certaine hauteur de tissu. La juxtaposition des points entraîne l'équivalent d'une dermabrasion.

Il est classique d'opposer le laser Erbium et le laser CO_2. Tous deux réalisent une dermabrasion dont la profondeur sera fonction des paramètres utilisés et du nombre de passages effectué. Toutefois, le laser CO_2, en particulier lorsque les durées d'impulsion sont un peu plus longues, provoque plus d'inflammation. En pratique, l'aspect immédiat est celui d'une dermabrasion, quel que soit le laser utilisé, avec une période de cicatrisation de l'ordre de 8 à 10 jours.

Avec le laser Erbium, du fait de la relative pauvreté en résidus de nécrose thermique, la cicatrisation est plus rapide et, surtout, l'inflammation est moins durable. Ainsi, il existe, après dermabrasion par laser Erbium, un érythème dont la durée est généralement de l'ordre de 1 mois, parfois un peu plus. Avec le laser CO_2, cet érythème, gênant certes mais maquillable, dure généralement beaucoup plus longtemps, de l'ordre de 3 à 4 mois. Mais cette inflammation est également responsable d'une néo-synthèse collagénique et en fibres élastiques. Celle-ci

est importante pour la qualité du résultat lorsque les lésions traitées sont relativement profondes.

C'est pourquoi ces deux techniques sont plus complémentaires que concurrentielles.

Si l'on souhaite obtenir une dermabrasion la plus pure possible, avec le minimum d'inflammation secondaire et donc que l'on n'a pas beaucoup besoin de néo-synthèse collagénique, on peut préférer le laser Erbium. C'est le cas du traitement des ridules et des rides peu profondes ou des cicatrices atrophiques peu profondes. Lorsque l'on souhaite obtenir une néo-synthèse collagénique importante, il faut alors préférer le laser CO_2. C'est le cas de lésions plus profondes (rides marquées, cicatrices atrophiques plus importantes). Certains proposent d'associer laser CO_2 et laser Erbium dans un même traitement afin d'obtenir un traitement plus rapide avec le laser CO_2 et de réaliser un dernier passage par laser Erbium, qui permettra de laisser un minimum de nécrose thermique afin de favoriser la qualité de la circulation.

En dehors de l'érythème, les principaux inconvénients sont dominés par le risque de dépigmentation, et, surtout si la dermabrasion est trop profonde, on peut obtenir d'authentiques cicatrices. C'est une technique délicate qui doit être réservée à des médecins expérimentés et qui doit être réalisée chez des patients parfaitement informés des suites.

D'autres indications ont été proposées ; il s'agit d'indications dermatologiques qui sont en fait celles de la dermabrasion. On peut citer le traitement des hamartomes verruqueux, de la maladie de Hailey-Hailey.

Les indications à visée esthétique sont dominées par le traitement des rides et des ridules, de l'héliodermie du visage, surtout lorsque les lésions siègent dans la région péri-oculaire et péribuccale. Ces lasers sont beaucoup moins efficaces sur les rides du sillon nasogénien et sur les rides frontales qui sont des rides musculaires. Concernant les cicatrices, les résultats sont d'autant meilleurs que celles-ci sont peu profondes et à bords peu pentus. Sur les cicatrices post-acné en pic à glace, les résultats sont médiocres.

RAPPEL

Dans tous les cas, le médecin devrait être parfaitement formé à la manipulation de ces lasers, qui paraissent parfois simples d'utilisation, mais qui, en réalité, le sont beaucoup moins… Le patient doit être parfaitement prévenu des suites des traitements. Un devis signé par les deux parties est nécessaire en indiquant le prix, le nombre de séances, les éventuels risques.

Références générales

Livres

Bessis D, Guilhou JJ. LA pathologie dermatologique en médecine interne. Paris: Arnette-Initiatives Santé; 1999.

Civatte J. Histopathologie cutanée. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1982.

Degos R. Dermatologie. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1981.

Dubertret L. Thérapeutique dermatologique. 2e éd. Paris: Flammarion Médecine-Sciences;2001.

Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, et al. Atlas synoptique en couleurs de dermatologie clinique. Londres: McGraw Hill (Éd. française); 1998.

Katsambas AD, Lotti TM. European handbook of dermatological treatments. 2nd ed. Berlin: Heidelberg; New York: Springer Verlag; 2003.

Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM. Dermatologie et vénéréologie. 5e éd. Paris: Elsevier Masson; 2009.

Revues

American Journal of Dermatopathology (6 numéros par an). New York: Raven Press.

Annales de Dermatologie et de Vénéréologie (12 numéros par an). Paris: Elsevier-Masson.

www.e-dermato.fr

Archives of Dermatology (12 numéros par an). American Medical Association.

British Journal of Dermatology (12 numéros par an). Oxford: Blackwell Scientific Publications.

Dermatology (12 numéros par an). Bâle: Karger.

European Journal of Dermatology (8 numéros par an). Paris: John Libbey Eurotext.

International Journal of Dermatology (12 numéros par an). Hamilton: Decker.

Journal of the American Academy of Dermatology (12 numéros par an). St-Louis: Mosby.

Journal of cutaneous Pathology (6 numéros par an). Copenhague: Munksgaard.

Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (4 numéros par an). Amsterdam: Elsevier.

The Journal of Investigative Dermatology (6 numéros par an). New York: Elsevier.

Liste des principales abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
BAV	Bloc auriculo-ventriculaire
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CMV	Cytomégalovirus
DEM	Dose érythémateuse minimale
DHE	Dihydroergotamine
DLCO	Diffusion pulmonaire de l'oxyde de carbone
DM	Dermatomyosite
EBA	Épidermolyse bulleuse acquise
EBV	Virus d'Epstein-Barr
ECM	Érythème chronique migrateur
ELISA	*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
ENL	Érythème noueux lépreux
FAN	Anticorps antinucléaires
FTA-ABS	Immunofluorescence absorbée
HHV	Herpès *hominis virus*
HSV	*Herpes simplex virus*
HTA	Hypertension artérielle
INH	Isoniazide
IST	Infection sexuellement transmissible
KS	Kératose séborrhéique
LE	Lupus érythémateux
LP	Lichen plan
MBZ	Membrane basale
MF	Mycosis fongoïde
MNI	Mononucléose infectieuse
MSE	Mélanome superficiel extensif
PAN	Périartérite noueuse
PAS	*Periodic acid schiff*
PB	Pemphigoïde bulleuse
PBH	Ponction biopsie hépatique
PCR	*Polymerase Chain Reaction*
PDF	Produits de dégradation de la fibrine
PL	Papulose lymphomatoïde
PP	Palmo-plantaire
PVH	Papillomavirus humain

RCH	Rectocolite ulcéro-hémorragique
REM syndrome	Érythème reticulé mucineux
SIDA	Syndrome immunodéficitaire acquis
SSSS	*Staphylococcal scaled skin syndrome*
TPHA	*Treponema pallidum haemagglutination assay*
TSST	*Toxic Shock Syndrome* secondaire à une toxine
UNG	Urétrite non gonococcique
VDRL	*Veneral Disease Research Laboratory*
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VZV	Varicelle-zona virus

Index

Les folios en **gras** renvoient à la page où est principalement développée chaque entrée.

D

E

F

G

H

I

J

K

L

M

Z

Le livre de l'interne

Cet ouvrage est un guide indispensable à l'interne et au chef de clinique en dermatologie dans leur pratique quotidienne. Sa conception répond en effet aux besoins de la prise en charge sur le terrain des patients atteints d'affections dermatologiques ou d'infections sexuellement transmissibles. En raison de l'importance de la clinique pour établir un diagnostic en dermatologie, ce livre lui consacre une très large part.

Dans un premier temps, sont abordées **les conduites à tenir face à différentes situations**, depuis tous les types d'éruptions jusqu'au prurit et au purpura en passant par les œdèmes, les ulcères et les tumeurs noires. Puis, **les maladies dermatologiques** à proprement parler et les infections sexuellement transmissibles **sont traitées de façon détaillée**. La troisième partie est consacrée aux **examens complémentaires** en dermatologie. Enfin, **les traitements** sont passés en revue, et tout spécialement **les grandes classes de médicaments**.

Cette nouvelle édition, enrichie de nombreuses illustrations, a été coordonnée par les Professeurs Stéphane Belaïch et Béatrice Crickx et réalisée en fonction des recommandations, des évolutions de la pharmacopée, avec notamment l'avènement des biothérapies et des thérapies ciblées.

Le livre s'adresse à **un large public** : médecins hospitaliers, dermatologues, infectiologues et internistes.

www.editions.lavoisier.fr

9 782257 204745